

Métabolisme du fer : physiologie et pathologie

C. Beaumont, Z. Karim

Le fer est présent dans toutes les cellules de l'organisme et nécessaire à toute forme de vie. Chez les mammifères, le fer est véhiculé dans le plasma lié à la transferrine et majoritairement utilisé par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse, qui expriment à leur surface un grand nombre de récepteurs de la transferrine. Le renouvellement du fer lié à la transferrine est assuré d'une part par l'absorption intestinale à partir de l'alimentation dans les entérocytes duodénaux (environ 2 mg de fer absorbé par jour) et surtout par le recyclage du fer héminique par les macrophages tissulaires, suite à la phagocytose des globules rouges sénescents (environ 25 mg/j). Des transporteurs du fer permettent le passage du Fe(II) à travers les membranes endosomiques et cellulaires, et des protéines appartenant à la famille des oxydases cuivre-dépendantes assurent son oxydation en Fe(III), seule forme capable de se fixer sur la transferrine. L'absorption intestinale du fer et le recyclage du fer héminique par les macrophages sont contrôlés par l'hepcidine, petit peptide synthétisé et sécrété par le foie. L'expression de l'hepcidine est régulée positivement par la surcharge en fer et l'inflammation, et négativement par la carence en fer et par toutes les situations qui stimulent l'érythropoïèse. L'hepcidine est exprimée aussi dans de nombreux autres organes, quoiqu'à un niveau beaucoup plus faible. Elle pourrait y jouer un rôle de défense antibactérienne. La carence en fer par insuffisance des apports nutritionnels ou suite à des hémorragies chroniques affecte un pourcentage important de la population mondiale et conduit dans les formes les plus sévères à une anémie microcytaire. Quelques formes rares d'anémie microcytaire génétique ont été décrites. Le dosage de l'hepcidine, disponible depuis peu, apporte un nouvel outil permettant d'optimiser le traitement par fer intraveineux des anémies, en particulier dans les situations inflammatoires. Les principales causes de surcharge en fer sont l'hémochromatose génétique et les surcharges martiales post-transfusionnelles. Les surcharges martiales sont responsables d'un syndrome clinique d'intoxication martiale pouvant conduire au décès des patients. Le traitement de cette complication repose sur la saignée (hémochromatose génétique) ou sur l'administration de chélateurs du fer (malades polytransfusés).

Mots-clés : Fer ; Nutrition ; Carence ; Anémie ; Surcharge ; Hémochromatose ; Hepcidine ; Absorption intestinale ; Érythrophagocytose

Plan

Introduction

Le fer est nécessaire à toute forme de vie sur terre (seules quelques rares bactéries peuvent utiliser le manganèse à la place du fer) de par ses propriétés de fixation d'oxygène et

Volume 12 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(16)74172-0

d'oxydoréduction. Sa capacité à réagir avec l'oxygène le place aussi au centre des situations de stress oxydatif et le rend particulièrement dangereux pour les constituants cellulaires lorsqu'il n'est pas parfaitement pris en charge, ou lorsqu'il est présent en excès.

Le fer est utilisé dans les organismes vivants essentiellement pour assurer le transport d'oxygène, ou catalyser des réactions de transfert d'électrons, de fixation d'azote ou de synthèse d'ADN. En solution, le fer peut exister sous deux états d'oxydation, le fer ferreux Fe(II) et le fer ferrique Fe(III). Il est faiblement soluble au pH physiologique, particulièrement quand il est sous la forme oxydée de Fe(III) et doit donc toujours être associé à des protéines pour être stocké ou transporté à travers les membranes biologiques.

À côté de son rôle bénéfique, le fer peut aussi représenter un danger réel pour la cellule puisqu'il est capable, en participant à des chaînes de transfert d'électrons, de générer des radicaux libres. C'est ce qui se produit au cours de la réaction de Fenton, réaction chimique qui, à partir de fer et d'eau oxygénée, est à l'origine de la production du radical hydroxyle :

$$H_2O_2 + Fe^2 \rightarrow OH^- + OH^* + Fe^{3+}.$$

Ainsi, la capacité du fer à produire des radicaux oxygénés le rend potentiellement délétère pour un grand nombre de composants cellulaires qui sont directement à proximité de son lieu de production.

■ Sources alimentaires et besoins en fer

Sources alimentaires

Le fer de l'organisme dépend exclusivement des apports alimentaires. Il dépend aussi, pour son absorption digestive, de sa biodisponibilité, des nutriments qui l'accompagnent et de sa forme moléculaire. Ainsi, plus que la quantité de fer présent dans les apports alimentaires, c'est sa qualité de fer héminique ou non héminique et les facteurs extrinsèques régulant son absorption qui déterminent la couverture des besoins en fer.

Apports et besoins en fer

Les apports nutritionnels conseillés en fer ont été estimés, pour satisfaire la couverture des besoins de la grande majorité de la population française, à 11 mg par jour pour les femmes contre 8 mg par jour pour les hommes. Il existe un accroissement des besoins chez la femme enceinte estimé à 20 mg d'apports quotidiens. Chez le nourrisson, ils sont de 1 mg par jour, chez l'enfant de 10 mg par jour, et chez l'adolescent, au pic de la croissance pubertaire, de l'ordre de 15 mg par jour.

Différentes protéines à fer

Dans l'organisme, en plus des protéines qui sont spécifiquement impliquées dans le stockage ou le transport du fer, de nombreuses protéines utilisent le fer pour leur fonction. Ces protéines peuvent être subdivisées suivant le degré de coordination de l'atome de fer dans la molécule, ce qui fait apparaître la grande variété de fonctions auxquelles le fer est associé. Les hémoprotéines représentent une première classe de protéines où le fer est présent sous forme d'hème, lié aux quatre noyaux pyrroles d'une molécule de porphyrine IX. L'hème est le groupement prosthétique de protéines de transport d'oxygène (hémoglobine, myoglobine), d'activateurs de l'oxygène moléculaire (cytochrome P450, cytochromes oxydase, peroxydase, catalase) ou de transport d'électrons (cytochrome de la chaîne respiratoire mitochondriale). Une deuxième classe de protéines à fer est constituée par les protéines à centre fer-soufre. Ces anciens cofacteurs sont constitués de cations (Fe^{2+} ou Fe^{3+}) et d'ions sulfure (S^{2-}). Ces structures, de composition variable de type [2Fe-2S], [3Fe-4S] ou [4Fe-4S], sont liées à la protéine par l'intermédiaire de résidus cystéine. Les protéines Fe-S se trouvent principalement parmi les transporteurs d'électrons et sont présentes dans la mitochondrie, le cytosol et le noyau. La troisième classe contient des protéines où le fer est présent sous forme d'un seul atome associé à des acides aminés particuliers (le plus souvent une histidine ou une cystéine) du site actif, avec une organisation du site de coordination très variable suivant les enzymes.

■ Fer dans l'organisme

Le fer dans l'organisme est continuellement recyclé entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse) et de stockage (foie, rate), ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaires (Fig. 1).

Transport plasmatique

La transferrine lie deux atomes de Fe(III) avec une haute affinité (kd = 10^{-23} moles/l), et cette fixation nécessite la présence d'un ion carbonate ou bicarbonate. La transferrine est une molécule bilobée, chaque lobe pouvant fixer un atome de fer. Les deux lobes présentent une forte homologie interne et il est probable que le gène de la transferrine a évolué par duplication d'un gène ancestral. Dans les conditions normales, la saturation de la transferrine est de l'ordre de 30 % et quatre formes moléculaires distinctes sont présentes dans le plasma : l'apotransferrine, la transferrine ayant fixé deux atomes de fer, et deux formes comportant seulement un atome de fer par molécule, à l'extrémité C-terminale ou à l'extrémité N-terminale.

La transferrine est synthétisée et sécrétée principalement par le foie, et dans une moindre mesure par les cellules de Sertoli, les oligodendrocytes, le plexus choroïde et les cellules neuronales. La transferrine appartient à une famille de protéines de transport du fer qui partagent de fortes homologies de séquence, à savoir l'ovotransferrine, présente dans le blanc de poulet, la mélanotransferrine (anciennement connue sous le nom d'antigène tumoral p97) et la lactoferrine. Cette dernière est une glycoprotéine aux multiples fonctions, dont la principale est de fixer le fer avec une affinité supérieure à celle de la transferrine et de limiter la croissance bactérienne. La lactoferrine est présente dans le lait, les larmes, et dans les granules des polynucléaires neutrophiles.

Voies d'acquisition et de stockage

Récepteur de la transferrine

La transferrine diferrique se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques présents en nombre variable à la surface de la plupart des cellules. Le récepteur de la transferrine (RTf) est un dimère de deux sous-unités identiques de poids moléculaire 95 kDa, liées par deux ponts disulfure. Il existe deux formes moléculaires distinctes du récepteur, RTf1, codée par un gène présent sur le chromosome 3q29, et RTf2, codée par un gène du chromosome 7q22. RTf1 est exprimé de façon ubiquitaire mais prédomine très largement à la surface des précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse. Un réticulocyte peut contenir jusqu'à un million de RTf1 à sa surface. Le profil d'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) RTf2 est très différent de celui de RTf1, et limité principalement au foie. De plus, cet ARNm n'est pas régulé par le système *iron responsive element/iron regulatory protein* (IRE/IRP) (voir infra), contrairement à celui de RTf1, et l'affinité de la transferrine pour RTf2 est environ 30 fois plus faible que pour RTf1. RTf2 est en fait un senseur du fer plasmatique, il contribue à la régulation de l'expression du gène hepcidine en fonction de la disponibilité du fer dans l'organisme (voir infra « Régulation de l'hepcidine par le fer »). Des mutations du gène *RTf2* sont responsables chez l'homme d'une hémochromatose héréditaire (de type 3) non liée au gène *HFE*.

La fixation de la transferrine sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. L'acidification progressive de l'endosome sous l'action d'une H+-ATPase et la réduction du fer entraînent la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine. Une ferriréductase

Figure 1. Homéostasie du fer au niveau moléculaire. Le fer est absorbé par les entérocytes duodénaux présents au sommet de la villosité. Ces entérocytes se différencient à partir de cellules souches présentes dans la crypte en migrant le long de la villosité, et cette différenciation active l'expression de protéines nécessaires à la captation du fer à partir de l'alimentation au pôle apical des entérocytes et son export vers le plasma au pôle basolatéral. Au pôle apical, le fer inorganique est réduit par Dcytb et transporté à travers les membranes par DMT1/Nramp2, un cotransporteur du fer et des protons. Le fer héminique est absorbé efficacement par un mécanisme encore mal connu impliquant probablement le transporteur HCP-1. Une fois dans l'entérocyte, le fer importé par DMT1 ou libéré par l'hème oxygénase est soit stocké dans la ferritine et éliminé lors de la desquamation des entérocytes, soit transloqué au pôle basolatéral, exporté par la ferroportine (FPN) et oxydé en Fe(III) par l'héphaestine, une ferroxydase membranaire. Le fer est ensuite fixé par la transferrine et distribué dans l'organisme. Le fer du plasma provient aussi en grande partie du recyclage du fer héminique par les macrophages du foie et de la rate. Les globules rouges sénescents sont phagocytés par les macrophages, l'hème est dégradé par l'hème oxygénase et le fer exporté vers le plasma par FPN, oxydé par la céruloplasmine (Cp), une ferroxydase circulante, et pris en charge par la transferrine (Tf). La majorité du fer plasmatique est distribuée aux précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse.

endosomique de la famille Steap réduit le Fe(III) en Fe(II) [1], permettant ensuite le transport de l'ion Fe(II) ainsi libéré vers le cytoplasme par SLC11A2, aussi appelé *divalent metal transporter 1* (DMT1), transporteur de cations divalents appartenant à la famille *natural resistance associated macrophage protein* (Nramp). La protéine DMT1 contient douze domaines transmembranaires. Elle existe sous plusieurs isoformes [2], présentes soit à la membrane apicale des cellules épithéliales, soit dans les endosomes. DMT1 est un cotransporteur des ions H+ et du Fe(II), permettant de transporter le fer d'un microenvironnement acide (la lumière duodénale ou l'endosome) vers le cytoplasme. Une fois dans le cytosol, le fer est adressé à la mitochondrie ou stocké dans la ferritine, ou encore utilisé pour la synthèse des protéines à fer.

À pH acide de l'endosome, l'apotransferrine reste fixée sur son récepteur et se trouve recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique (Fig. 2).

Fer non lié à la transferrine

Lorsque la capacité de fixation de la transferrine est saturée, du fer peut apparaître dans le sérum sous forme libre, non lié à la transferrine (NTBI, *non-transferrin bound iron*), complexé d'une manière non spécifique aux citrates, à l'acétate et à l'albumine. Ce NTBI peut pénétrer facilement dans les cellules, particulièrement dans le foie et dans le cœur. Cependant, les transporteurs du NTBI sont encore peu connus. Des études récentes ont montré l'existence d'un transporteur de zinc, ZIP14 (*Zrt- and Irt-likeprotein 14*, SLC39A) qui lie et transporte le NTBI plus spécifiquement dans les hépatocytes [3, 4]. Bien qu'il soit très fortement exprimé dans le cœur, l'implication de ce transporteur dans la surcharge cardiaque a été exclue à la suite d'études menées dans un modèle de souris où ZIP14 a été invalidé spécifiquement dans le cœur [4, 5]. Les canaux calciques de type L (LTCC, *L-type calcium channels*) et de type T (TTCC, *T-type calcium channels*) seraient les principales voies d'acquisition du NTBI dans le cœur en cas de surcharge de fer [6, 7]. En effet, ces deux canaux transportent le fer ferreux avec une affinité analogue à celle de Ca^{2+}, leur expression est insensible à la surcharge en fer cardiaque, et l'inhibition de leur activité par des bloqueurs spécifiques comme les inhibiteurs calciques – amlodipine ou vérapamil – atténue l'accumulation de fer par le myocarde et le stress oxydatif. Deux études cliniques ont démontré le bénéfice d'un traitement par les inhibiteurs du canal LTCC en complément des chélateurs de fer contre la surcharge en fer cardiaque [8, 9]. L'implication de DMT1 et RTf1 dans l'influx du NTBI n'est pas démontrée. En plus, RTf1 ne lie que le Fe(III), et DMT1 nécessite un environnement acide (pH 5,5) pour transporter le Fe(II), ce qui suggère qu'il ne fonctionnerait pas à la surface des cellules du fait du pH du plasma sanguin (pH 7,5).

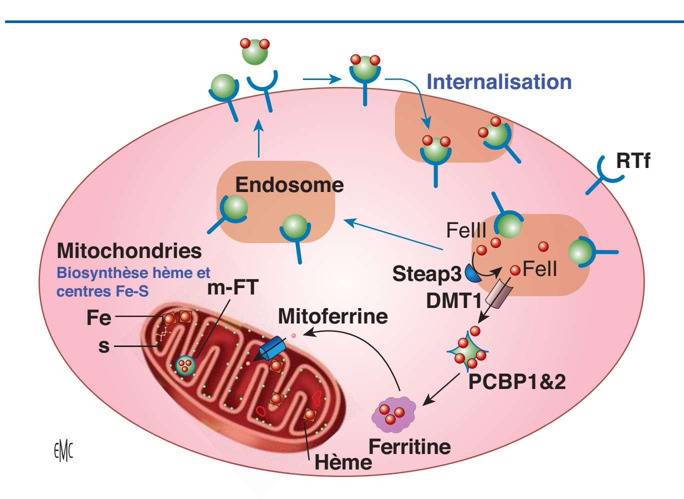


Figure 2. Voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. La fixation du complexe fer-transferrine sur son récepteur (RTf1) entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. L'acidification progressive de l'endosome sous l'action d'une H+-ATPase permet la libération de celui-ci de sa liaison à la Tf. Le Fe(III) est ensuite réduit en F(II) par Steap3, une ferriréductase endosomique, et l'ion F(II) ainsi libéré est transporté vers le cytoplasme par DMT1. L'apo-Tf reste fixée sur son récepteur pour être recyclée vers le plasma. Une fraction du fer est prise en charge par PCBP1&2, des protéines chaperon qui peuvent délivrer le fer à la ferritine et des enzymes à fer. Dans les érythroblastes, la majorité du fer est exportée vers la mitochondrie et transportée par la mitoferrine, un transporteur du fer de la face interne mitochondriale. Dans la mitochondrie, le fer est utilisé pour la synthèse d'hème et l'assemblage des centres fer-soufre.

Stockage du fer

Les réserves de fer tissulaires sont associées à la ferritine et aussi à l'hémosidérine, forme partiellement dégradée de la ferritine avec une teneur en fer plus élevée.

La ferritine est une protéine complexe hautement spécialisée permettant de séquestrer rapidement le fer sous une forme facilement disponible, non réactive, et de constituer des réserves à long terme. Elle est très conservée dans le monde du vivant, puisque des formes analogues de ferritine existent dans les bactéries, les champignons, les plantes, chez les vertébrés et les invertébrés. Chez l'homme, les principales réserves en fer se trouvent dans le foie et dans la rate. La ferritine est constituée d'une coquille protéique creuse de diamètre extérieur 12–13 nm et d'un noyau ferrique pouvant contenir jusqu'à 4000 atomes de fer au sein de la cavité centrale. La coquille protéique est un hétéropolymère de 24 sous-unités réalisé par l'assemblage en proportions variables de deux sous-unités différentes, appelées H et L [10].

La sous-unité H possède une activité catalytique ferroxydase qui oxyde le Fe(II) en Fe(III) et qui est nécessaire à la captation du fer par la molécule de ferritine. Le fer est capté par la ferritine à partir d'un pool de fer labile cytosolique, existant sous forme de Fe(II) faiblement lié à des composés de bas poids moléculaire. La sous-unité L catalyse la formation du noyau ferrique au sein de la coquille protéique, expliquant que cette sous-unité prédomine dans les tissus impliqués dans la constitution des réserves en fer (foie, rate). Il n'existe pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités puisque l'inactivation des deux allèles du gène H-ferritine chez la souris conduit à une létalité embryonnaire précoce, entre 3 et 9 jours de développement [11].

Récemment, il a été proposé qu'une protéine chaperonne fixe le fer cytosolique et le délivre spécifiquement à la ferritine. Les protéines PCBP1 et PCBP2 (*poly(rC)-binding proteins*) sont des adaptateurs multifonctionnels qui lient spécifiquement le fer [12]. L'inhibition de l'expression de PCBP1 dans des cellules en culture entraîne un défaut de stockage du fer par la ferritine. Ces protéines ne semblent pas jouer un rôle dans l'adressage du fer à la mitochondrie.

Ferritine sérique

La ferritine est aussi présente dans le plasma à l'état de traces (20 à 200 µg/l dans les conditions normales) et résulte probablement d'une sécrétion principalement par les macrophages, et dans une moindre mesure les hépatocytes. En dehors d'une cytolyse aiguë, la ferritine sérique est glycosylée et pauvre en fer, contrairement à la ferritine tissulaire. Des mutations de l'extrémité N-terminale de la séquence codante de la sous-unité L-ferritine entraînent une augmentation de la glycosylation et une élévation du taux de ferritine sérique, en l'absence de surcharge en fer [13]. Tout comme celle de la ferritine tissulaire, la synthèse de ferritine sérique est régulée au niveau post-transcriptionnel par le fer, et la mesure de la ferritine sérique est utilisée en clinique comme reflet du stock en fer. Cependant, de nombreuses situations pathologiques peuvent augmenter le taux de ferritine sérique en dehors de la surcharge en fer (états inflammatoires, lymphome de Hodgkin, maladie de Still, etc.). Il existe une maladie génétique appelée *hereditary hyperferritinemia cataract syndrome* (HHCS) qui associe une hyperferritinémie sans surcharge en fer et une cataracte précoce. Elle est due à des mutations de l'*iron responsive element* présent à l'extrémité 5′ de l'ARNm qui code la sous-unité L-ferritine [14].

Érythropoïèse

L'érythropoïèse médullaire est un processus très actif, qui doit produire 200 milliards de globules rouges par jour pour compenser la destruction des globules rouges sénescents. Environ 20 à 25 mg de fer sont nécessaires pour assurer la synthèse d'hème et la formation de l'hémoglobine dans ces nouveaux globules rouges. Ce fer provient essentiellement du recyclage du fer héminique par les macrophages tissulaires, suite à la dégradation des globules rouges sénescents. La disponibilité du fer plasmatique joue un rôle important dans le contrôle de l'érythropoïèse, et des régulations post-transcriptionnelles vont permettre la coordination entre la production d'hème et la synthèse des chaînes α et β globine. Ainsi, la carence en hème associée au déficit en fer active une kinase de stress (*heme-regulated inhibitor* [HRI]) qui va phosphoryler le facteur d'initiation de la traduction eIF2α, empêchant la régénération de la guanosine diphosphate (GDP) en guanosine triphosphate (GTP) et inhibant la traduction des ARNm cellulaires. Ce système permet d'éviter l'accumulation de chaînes de globine en excès par rapport à l'hème.

Les érythroblastes peuvent aussi se défendre contre l'excès d'hème en activant l'hème oxygénase ou en exportant l'hème grâce à la protéine *feline leukemia virus subgroup C receptor* (FLVCR), exportatrice d'hème, exprimée surtout au stade de proérythroblaste, stade auquel la synthèse de globine n'est pas encore activée [15].

Les proérythroblastes et les érythroblastes immatures de la moelle osseuse expriment un grand nombre de RTf1 à leur surface, permettant d'internaliser par endocytose le fer plasmatique lié à la transferrine. L'endocytose du complexe fer-transferrine et de son récepteur suit la voie décrite plus haut (voir supra le paragraphe sur le récepteur de la transferrine), avec cependant quelques points spécifiques des cellules érythroïdes. Après libération de sa liaison à la transferrine sous l'effet du pH acide de l'endosome, le Fe(III) est réduit en Fe(II) par Steap3 (*6-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3*), une ferriréductase endosomique active dans les érythrocytes. Un déficit de Steap3 chez la souris induit une anémie microcytaire hypochrome par suite d'un déficit d'acquisition du fer par la voie de la transferrine [16]. Le fer ferreux est ensuite exporté vers le cytosol par le cotransporteur du fer et des protons DMT1. Une fois dans le cytosol, le fer est principalement adressé à la mitochondrie pour assurer la synthèse d'hème (Fig. 2). Un mécanisme de *kiss and run* a été proposé pour rendre compte du passage du fer directement de l'endosome à la mitochondrie, sans intermédiaire cytosolique [17].

Entrée du fer dans la mitochondrie

La mitochondrie représente un compartiment important d'utilisation du fer intracellulaire, voire le compartiment principal dans certaines cellules, comme les précurseurs érythropoïétiques

de la moelle osseuse. Le fer intramitochondrial est utilisé pour la synthèse d'hème et l'assemblage des centres fer-soufre.

Un transporteur du fer permettant le passage du fer depuis le cytosol vers la matrice mitochondriale a été identifié. Il s'agit de la mitoferrine (Mrfn, SLC25a37), exprimée dans la membrane interne mitochondriale. Le poisson zèbre frascati, porteur d'une mutation dans le gène *Mrfn*, développe une anémie microcytaire hypochrome profonde due à un déficit d'acquisition du fer par la mitochondrie [18]. Les érythroblastes de souris dérivés de cellules souches embryonnaires déficitaires en Mrfn1 ont une inhibition complète de l'incorporation du fer dans l'hème. Mrfn1 a une protéine paralogue chez les mammifères, Mrfn2, exprimée de façon ubiquitaire, alors que l'expression de Mrfn1 est spécifique des cellules érythrocytaires. L'extinction simultanée de Mrfn1 et Mrfn2 dans des cellules en culture induit une réduction de la synthèse d'hème de 90 % [19].

Synthèse d'hème

La chaîne de biosynthèse de l'hème comporte huit étapes enzymatiques, qui sont successivement mitochondriale, cytosolique, puis de nouveau mitochondriale. La première enzyme de la synthèse d'hème est l'acide delta aminolévulinique synthétase, qui catalyse la condensation d'une glycine et du succinyl-CoA pour former l'acide delta aminolévulinique (ALA). Cette enzyme est codée par deux gènes différents, *ALAS1*, d'expression ubiquitaire, et *ALAS2*, présent sur le chromosome X, exprimé uniquement dans les cellules érythrocytaires. La régulation de ces deux enzymes est très différente. Dans le foie en particulier, ALAS1 est placé sous le contrôle négatif de l'hème, qui s'exerce au niveau transcriptionnel, post-transcriptionnel et au niveau de l'adressage mitochondrial [20]. La synthèse d'ALAS2 est étroitement couplée à la disponibilité du fer dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse par une régulation de la traduction de l'ARNm médiée par le système IRE/IRP [21] (voir infra « Régulation intracellulaire du fer »).

La dernière étape de la chaîne de biosynthèse de l'hème est catalysée par la ferrochélatase mitochondriale, qui insère l'ion ferreux dans la molécule de protoporphyrine IX (PPIX) pour former l'hème. Dans les conditions de carence en fer, il y a accumulation de Zn-PPIX dans les érythrocytes, alors que le déficit en ferrochélatase induit une accumulation de PPIX libre. Après sa synthèse, l'hème est exporté vers le cytosol pour être associé aux chaînes de globine ou aux apocytochromes. L'export de l'hème de la mitochondrie pourrait être assuré par des protéines de type transporteur ABC (ATP-*binding cassette*).

Assemblage des centres fer-soufre

En parallèle, le fer est aussi utilisé pour l'assemblage des centres fer-soufre. Ces cofacteurs sont associés aux sites accepteurs des protéines par une liaison de coordination impliquant les groupements SH des cystéines. Les protéines à centre fer-soufre jouent un rôle dans les transports d'électrons et sont présentes dans la mitochondrie, le cytosol et le noyau. La chaîne d'assemblage est très complexe, et si elle est bien connue chez les bactéries et la levure, les différentes étapes ne sont pas encore parfaitement caractérisées chez les mammifères. La biosynthèse chez les eucaryotes comprend la machinerie d'assemblage dans la mitochondrie, un système d'export d'une partie des constituants de ces centres fer-soufre et une machinerie d'assemblage cytosolique [22].

La frataxine pourrait jouer un rôle de chaperon dans cette chaîne d'assemblage. Un défaut d'expression de la frataxine est responsable de l'ataxie de Friedreich, maladie autosomique récessive s'accompagnant d'une ataxie progressive et d'une cardiomyopathie. L'analyse histologique ou biochimique de biopsies cardiaques prélevées chez des malades atteints d'ataxie de Friedreich a montré l'existence d'une accumulation intramitochondriale de fer et d'un déficit des enzymes mitochondriales à noyau [Fe-S].

L'export de constituants des centres fer-soufre vers le cytosol pour être associés à IRP1 ou à d'autres protéines accepteuses pourrait se faire par l'intermédiaire du transporteur ABC-B7. De rares mutations d'ABC-B7 ont été décrites, responsables d'une anémie sidéroblastique avec ataxie [23]. Ces anémies se caractérisent par des dépôts anormaux de fer dans la mitochondrie des érythroblastes.

■ Régulation intracellulaire du fer : système IRE/IRP

L'homéostasie intracellulaire du fer est assurée par la coordination de l'expression des protéines de stockage, de transport et d'utilisation du fer. Cette régulation essentiellement post-transcriptionnelle dépend de l'interaction entre une protéine cytoplasmique appelée *iron regulatory protein* (IRP), qui joue le rôle de senseur du fer, et un motif ARN très conservé, appelé *iron responsive element* (IRE). L'IRE est un motif d'environ 30 nucléotides qui adopte une structure tige-boucle et se trouve dans la région 5′ non codante des ARNm H- et L-ferritine, de la ferroportine, de l'ALAS2 et de l'ARNm HIF-2α. Des motifs IRE ont aussi été identifiés dans la région 3′ non codante d'ARNm codant des protéines impliquées dans le transport du fer (RTf1, isoforme I de DMT1). La fixation d'une molécule IRP sur un IRE présent dans la partie 5′ non codante réprime la traduction, alors que la fixation sur un IRE présent dans la région 3′ non codante stabilise l'ARNm. Il existe deux formes moléculaires distinctes de l'IRP, IRP1 et IRP2, qui présentent une forte affinité de liaison aux IRE à l'état natif. L'entrée du fer dans les cellules entraîne un changement de conformation de l'IRP1 par acquisition d'un centre fer-soufre [4Fe-4S] ou l'oxydation de l'IRP2 suivie de sa dégradation par le protéasome. L'acquisition d'un centre fer-soufre par IRP1 lui confère aussi une activité aconitase cytosolique dont la fonction n'est pas connue. L'intégrité de la chaîne d'assemblage des centres fer-soufre dans la mitochondrie est nécessaire à la modulation de l'activité de liaison aux IRE de IRP1.

Les régulations IRE/IRP-dépendantes jouent aussi un rôle important dans la coordination entre les apports en fer et la synthèse de la protoporphyrine IX dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. En effet, lors d'une insuffisance des apports en fer pour l'érythropoïèse, les IRP activés vont stabiliser l'ARNm du RTf1 pour augmenter la captation du fer et réprimer la synthèse d'ALAS2 afin de limiter la production des précurseurs de l'hème, en excès par rapport au fer disponible. Cette augmentation de l'expression du RTf1 dans les érythroblastes en réponse à l'insuffisance des apports de fer est à l'origine de l'augmentation de la forme soluble du RTf1, forme générée par la perte des récepteurs lors de la maturation des réticulocytes. Le dosage du sRTf est donc utilisé en clinique pour aider au diagnostic des situations d'érythropoïèse avec restriction du fer (*iron restricted erythropoiesis*), particulièrement dans les circonstances complexes associant inflammation et carence en fer.

Il semblerait que IRP2 joue un rôle prépondérant dans cette régulation de la stabilité de l'ARNm du RTf1, puisque les souris KO IRP2 développent une anémie microcytaire hypochrome, du fait d'un déficit d'expression du RTf1 et d'une surexpression d'ALAS2 associée à une augmentation des concentrations de protoporphyrine IX dans les cellules érythroïdes [24, 25]. Les souris KO IRP1 ont à l'inverse un phénotype de polyglobulie du fait d'une surproduction par le rein de l'érythropoïétine (EPO), l'hormone majeure qui stimule l'érythropoïèse [26, 27]. La transcription du gène de l'EPO est en effet sous le contrôle positif du facteur nucléaire HIF-2α, senseur de l'hypoxie. Un IRE atypique est présent dans la partie 5′UTR de l'ARNm de HIF-2α, qui interagit de façon efficace avec la protéine IRP1. Par conséquent, chez les souris KO IRP1, l'absence de IRP1 lève la répression sur la traduction de HIF-2α, qui augmente à son tour la transcription du gène *EPO*, menant à une exacerbation de l'érythropoïèse et à une polyglobulie. Ainsi, la régulation par IRP1, en association avec celle de la voie de l'hypoxie (PHD [prolylhydroxylase]/VHL [von Hippel-Lindau]/HIF), permet à HIF-2α d'être un senseur à la fois de l'oxygène et du fer, modulant l'intensité de stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO en fonction des réserves de fer disponibles.

Homéostasie du fer dans l'organisme

Absorption intestinale du fer

Chez l'homme, un régime alimentaire normal journalier contient environ 13–18 mg de fer, dont seuls 1–2 mg sont absorbés. Le fer de l'alimentation existe sous deux formes, héminique et non héminique, la forme héminique, présente par exemple dans les viandes rouges, étant la mieux absorbée. Cependant, au niveau moléculaire, les mécanismes d'absorption de la forme héminique sont mal connus. Seuls les entérocytes matures situés au sommet de la villosité duodénale expriment les protéines nécessaires à l'absorption du fer non héminique. Celui-ci est absorbé au pôle apical des entérocytes, puis transféré au pôle basolatéral et exporté vers le plasma.

Mécanismes moléculaires de l'absorption intestinale du fer

Le fer non héminique de l'alimentation se présente sous forme de fer ferrique oxydé, et doit donc être réduit préalablement par une réductase membranaire (cytochrome B duodénal ou Dcytb) avant d'être transporté dans la cellule par une isoforme de DMT1 spécifiquement exprimée à la membrane apicale des entérocytes. Le fer ferreux importé est ensuite soit incorporé dans la ferritine, soit transféré et exporté vers le plasma par l'intermédiaire de la ferroportine (FPN1 ou SLC40A1), localisé au pôle basolatéral. La fixation du fer sur la transferrine plasmatique nécessite son oxydation préalable en Fe(III), et cette étape est catalysée par l'héphaestine [28]. Cette protéine, qui possède un domaine d'ancrage membranaire, présente 50 % d'identité avec la céruloplasmine et appartient à la famille des oxydases cuivre-dépendantes. Dans les conditions normales, l'absorption intestinale du fer suffit à compenser les pertes journalières, qui sont minimes (1 à 2 mg), alors que les besoins en fer de l'érythropoïèse sont assurés grâce au recyclage du fer héminique par les macrophages (20–25 mg/j). Une partie du fer absorbé peut demeurer dans l'entérocyte, liée à la ferritine. Dans ce cas-là, le fer absorbé en excès sera éliminé lors de l'exfoliation des cellules.

Régulation locale de l'absorption intestinale du fer

La régulation de l'absorption intestinale du fer est essentielle, car il n'existe aucun moyen pour l'organisme d'éliminer le fer absorbé en excès. Cette régulation dépend bien sûr de la disponibilité du fer dans l'alimentation, mais aussi d'une régulation systémique complexe.

La quantité de fer récemment consommée dans l'alimentation est le régulateur direct de l'homéostasie cellulaire des entérocytes et de leur capacité à absorber le fer. Ce mécanisme est régi par le système IRE/IRP, qui joue un rôle de senseur de la quantité du fer absorbée et module également l'architecture et la villosité du duodénum nécessaire à la fonction générale de l'intestin [29]. Le rôle essentiel des protéines IRP a été mis en avant par des expériences d'invalidation conditionnelle des protéines IRP1 et IRP2 chez la souris, et l'axe ferritine/IRP2 semble crucial dans le flux du fer duodénal, puisque l'absence de IRP2 est à l'origine d'une surexpression de la ferritine et d'une accumulation substantielle de fer dans la muqueuse duodénale [30]. À l'inverse, la protéine IRP1 semble augmenter l'absorption du fer par un effet indirect sur les transporteurs de fer. Cette protéine contrôle d'abord l'expression protéique de HIF-2α, qui à son tour va stimuler la transcription des gènes de DMT1, de Dcytb et de la ferroportine (FPN), aboutissant à une augmentation de l'absorption intestinale du fer [31–33].

Avant l'ère moléculaire, il avait été proposé l'existence d'un « régulateur érythroïde » capable d'activer l'absorption du fer en réponse à une expansion de l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse et un « régulateur du stockage » activant l'absorption en réponse à la carence en fer. On sait depuis les années 2000 que l'hepcidine joue ce double rôle de senseur de l'érythropoïèse et du fer (voir infra le paragraphe consacré à l'hepcidine). S'il ne fait aucun doute que la FPN est le récepteur de l'hepcidine sur les macrophages, le mécanisme d'action de l'hepcidine au niveau duodénal n'est pas clairement élucidé. En effet, il est bien démontré dans les macrophages que l'action de l'hepcidine sur la FPN se traduit par une interaction des deux protéines suivie par une internalisation et la dégradation immédiate de ce complexe dans le protéasome. Cependant, ce mécanisme n'est pas observé dans les cellules intestinales, où les données montrent que l'hepcidine diminue l'absorption intestinale sans modification de l'expression membranaire de la FPN. L'hepcidine favorise en revanche la dégradation de DMT1 apical par un mécanisme impliquant l'ubiquitination et la dégradation de DMT1 dans le protéasome [34, 35]. L'ubiquitination de DMT1 est médiée par une protéine adaptatrice, Ndfip1, qui permet d'adresser DMT1 vers le complexe WWP2-E3-ubiquitine ligase [36].

Macrophages et recyclage du fer héminique

Les macrophages jouent un rôle essentiel dans le métabolisme du fer en contribuant au recyclage du fer héminique suite à la phagocytose des globules rouges sénescents. L'apparition progressive et l'accumulation de modifications biochimiques à la membrane des globules rouges au cours des 120 jours de circulation dans l'organisme constituent des signaux permettant la reconnaissance de l'érythrocyte sénescent par les macrophages tissulaires avec une très grande spécificité [37]. Après phagocytose, les constituants du globule rouge sont dégradés dans le phagosome, et l'hème ainsi libéré est exporté vers le cytosol, probablement par HRG1, homologue chez les mammifères d'un transporteur d'hème initialement identifié chez *Caenorhabditis elegans*. HRG1 est fortement exprimé dans les macrophages et se localise à la membrane des phagolysosomes durant l'érythrophagocytose [38]. L'hème est ensuite catabolisé par un complexe enzymatique ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitué d'une NADPH-cytochrome c réductase, de l'hème oxygénase et de la biliverdine réductase. Ce catabolisme libère du CO, du fer et de la bilirubine. Il existe trois isoformes de l'hème oxygénase, mais dans le macrophage c'est la forme HO-1, dont l'expression est fortement induite par le processus de phagocytose, qui est impliquée dans le catabolisme de l'hème. Le fer libéré de ce catabolisme va être soit stocké dans la ferritine, soit recyclé vers le plasma par FPN, seul exporteur de fer connu chez l'homme. Le fer exporté sous forme Fe(II) est ensuite oxydé par la céruloplasmine plasmatique, une ferroxydase cuivre-dépendante, et le Fe(III) est pris en charge par la transferrine.

La quantité de fer recyclé vers le plasma dépend directement du nombre de molécules de FPN présentes à la membrane du macrophage, le fer non exporté étant mis en réserve dans la ferritine. Plusieurs mécanismes régulent l'expression de la FPN. La transcription du gène de la FPN est activée par l'hème libéré lors de l'érythrophagocytose, par le complexe Bach1/Nrf2 ; la traduction de l'ARNm FPN est stimulée, via le système IRE/IRP, par le fer libéré par le catabolisme de l'hème, et la quantité de FPN finalement présente à la surface des macrophages est finement contrôlée par l'hepcidine, en fonction des besoins en fer de l'organisme. L'hepcidine se fixe spécifiquement à la surface de la FPN par l'intermédiaire de cystéines exprimées à la face externe du transporteur et entraîne son ubiquitination, endocytose et destruction dans les lysosomes. Une mutation de la Cys326 présente à la face externe de la FPN empêche la fixation de l'hepcidine et confère un phénotype gain-de-fonction chez l'homme et chez la souris, résultant en une surcharge en fer macrophagique et une augmentation de l'absorption intestinale du fer [39].

Par ailleurs, les macrophages expriment le CD163, récepteur spécifique du complexe hémoglobine-haptoglobine, ainsi que le CD91, récepteur du complexe hème-hémopexine, permettant de neutraliser l'hémoglobine et l'hème libérés par l'hémolyse intravasculaire, qu'elle soit normale ou pathologique comme dans les anémies hémolytiques. Ce mécanisme explique la diminution rapide de l'haptoglobine plasmatique au cours d'une hémolyse.

Hepcidine, régulateur majeur de l'homéostasie du fer

> **Point fort**
>
> L'hepcidine, hormone du métabolisme du fer :
> • est synthétisée par les hépatocytes sous forme d'un pré-pro-peptide et sécrétée sous forme d'un peptide mature de 25 acides aminés ;
> • est synthétisée aussi par les macrophages, les adipocytes et le rein ;
> • a une structure tridimensionnelle compacte imposée par quatre ponts disulfure, nécessaires à l'activité biologique ;
> • est une hormone hyposidérémiante, agissant à la fois sur l'absorption intestinale et le recyclage du fer par les macrophages ;
> • a des taux plasmatiques changeant rapidement sous l'effet de régulations transcriptionnelles complexes.
> L'inactivation du gène de l'hepcidine chez la souris ou des mutations de ce gène chez l'homme entraîne une surcharge en fer des parenchymes et une déplétion des réserves en fer macrophagique.
> Les mutations des gènes *HFE*, *RTf2*, *HJV* et *BMP6* entraînent un défaut d'activation de l'hepcidine en réponse à l'hyperabsorption intestinale du fer et le développement d'une hémochromatose.

L'hepcidine, une hormone hyposidérémiante

Bien que l'hepcidine ait été isolée et purifiée dans le cadre de recherche sur des peptides antimicrobiens et possède une certaine activité antimicrobienne in vitro [40, 41], on la considère maintenant comme le régulateur principal de l'homéostasie de fer. L'hepcidine est synthétisée sous forme d'une pré-pro-peptide de 84 acides aminés. Un peptide signal permet l'adressage dans le réticulum endoplasmique, où la maturation du propeptide par des enzymes de la famille des furines permet la libération et la sécrétion du peptide mature de 25 acides aminés. Ce peptide contient huit cystéines, qui forment quatre ponts disulfure, lui conférant une structure très repliée. Il est rapidement éliminé dans les urines. L'hepcidine est principalement synthétisée par le foie, mais aussi par les adipocytes [42] et par les macrophages [43], mais dans ces cellules, elle pourrait rester sous forme de propeptide et être adressée dans le noyau au lieu d'être sécrétée.

Le rôle hormonal et hyposidérémiant de l'hepcidine a d'abord été mis en évidence à partir de souris déficitaires en hepcidine qui présentaient une surcharge en fer tissulaire et, paradoxalement, une diminution des réserves en fer des macrophages [44]. Il est maintenant bien démontré que l'hepcidine réduit la quantité de fer dans la circulation en empêchant sa sortie des cellules, particulièrement des entérocytes et des macrophages (voir supra). Ainsi, le fer sérique diminue rapidement suite à l'injection directe d'hepcidine chez la souris, ou de l'activation d'un transgène hepcidine-inductible, ou de la stimulation de l'hepcidine lors d'une perfusion d'interleukine 6 (IL6) chez des volontaires sains.

Régulation de l'expression du gène de l'hepcidine dans le foie

La régulation de l'expression du gène de l'hepcidine est complexe et fait appel à de nombreux mécanismes (Fig. 3). La surcharge en fer et l'inflammation stimulent la transcription du gène, alors que la carence en fer, l'hypoxie, les saignements, l'hémolyse et les dysérythropoïèses répriment son expression [45]. La signalisation émanant d'une stimulation de l'érythropoïèse ou d'une érythropoïèse inefficace domine sur celle issue de la surcharge en fer. Ainsi, des patients atteints de thalassémie majeure ont une synthèse d'hepcidine effondrée, même en situation de surcharge en fer post-transfusionnelle [46].

Hémojuvéline

L'expression de l'hepcidine dans le foie est dépendante d'une protéine appelée hémojuvéline (HJV), qui a d'abord été identifiée comme étant la protéine mutée dans la majorité des cas d'hémochromatose juvénile [47]. L'absence de HJV entraîne un déficit sévère d'expression de l'hepcidine. L'hémojuvéline appartient à la famille des *repulsive guidance molecules* (RGM) et agit comme un corécepteur des *bone morphogenic proteins* (BMP), amplifiant l'activation de la voie Smad en réponse à la fixation d'une BMP sur son récepteur. Il semble que ce soit principalement BMP6 qui joue un rôle dans l'expression de l'hepcidine, puisque les souris KO BMP6 développent une surcharge en fer sévère et un déficit quasi total d'expression de l'hepcidine [48, 49], au même titre que les souris KO HJV.

Hepcidine et inflammation

La transcription du gène de l'hepcidine est fortement stimulée par l'inflammation. De nombreux travaux montrent que l'IL6 est la cytokine principalement responsable de cette activation, par une voie de transduction Stat3-dépendante. Par exemple, il a été montré que l'injection d'IL6 chez le volontaire sain est capable d'induire une augmentation précoce (dès la troisième heure) de l'excrétion urinaire d'hepcidine et une baisse parallèle du fer sérique [45, 50]. Le profil martial habituellement observé dans les anémies des maladies chroniques, avec une diminution du fer sérique et une augmentation de la ferritinémie, est compatible avec une augmentation de l'hepcidine circulante.

Régulation de l'hepcidine par le fer

L'étude des différentes formes d'hémochromatose génétique a mis en évidence le rôle de HFE et de RTf2 dans la régulation de l'hepcidine par le fer. Les formes d'hémochromatose adulte sont dues à des mutations du gène *HFE* pour la forme la plus fréquente, ou *RTf2* pour des formes plus rares, et se caractérisent par un défaut d'activation de l'hepcidine en réponse à la surcharge en fer [51].

HFE est une molécule *human leucocyte antigen* (HLA) de classe I non classique qui est exprimée dans la plupart des tissus, et particulièrement dans le foie. Des expériences de cocristallisation ou de co-immunoprécipitation ont montré que HFE et RTf1 interagissent à la surface des cellules, et cette interaction semble participer à une voie de signalisation impliquée dans la régulation de l'expression de l'hepcidine. En effet, les souris déficitaires en HFE ou les patients porteurs de mutations HFE ont un taux d'ARNm de l'hepcidine bas dans le foie, malgré la présence d'une surcharge en fer. De même, les mutations de RTf2, une deuxième forme de récepteur de transferrine fortement exprimée dans les hépatocytes, sont responsables d'hémochromatose héréditaire et altèrent également la réponse de l'hepcidine à la surcharge de fer. Un modèle a été proposé selon lequel HFE, RTf2 et HJV interagissent les uns avec les autres à la membrane hépatocytaire pour former un *iron sensing complex* [52]. Lorsque la concentration de $Fe(III)_2$-Tf dans le sérum augmente, HFE est déplacé de sa liaison à RTf1 pour permettre l'interaction avec RTf2 et active la transcription du gène de l'hepcidine. RTf2 agit donc comme un senseur de la saturation de la transferrine. BMP6 serait un senseur du fer tissulaire, activant la synthèse d'hepcidine par interaction avec HJV lors d'une accumulation excessive de fer dans les hépatocytes [53].

Hepcidine et matriptase-2

La matriptase-2 (MT-2) est une sérine protéase transmembranaire de type II codée par le gène *TMPRSS6*. C'est un régulateur négatif de l'expression de l'hepcidine dont le rôle a été mis en évidence grâce à une mutation présente chez la souris Mask et responsable d'une anémie microcytaire, d'une carence en fer et d'un déficit de pousse des poils [54]. Cette souris mutante présentait aussi un taux anormalement élevé d'hepcidine sérique, entraînant un déficit d'absorption intestinale du fer. La protéine MT-2 est constituée, depuis l'extrémité N-terminale jusqu'à l'extrémité C-terminale, d'un court domaine intracytoplasmique, d'un segment transmembranaire, de différents modules permettant des interactions protéine-protéine ou protéine-ligand (2 motifs CUB

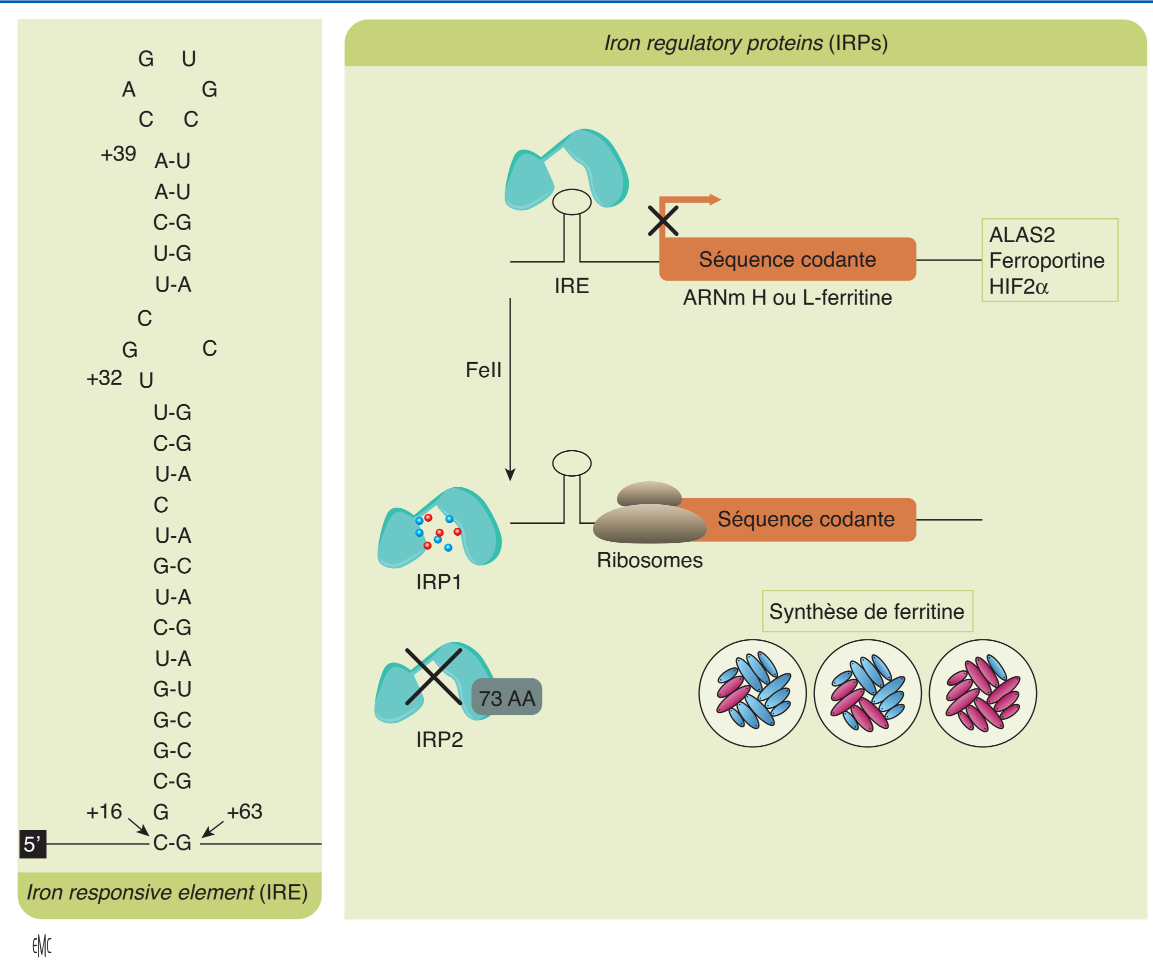


Figure 3. Régulations post-transcriptionnelles fer-dépendantes. Des motifs nucléotidiques d'environ 50 nt appelés *iron responsive elements* (IRE) et capables d'adopter une structure tige-boucle, sont présents dans l'extrémité 5′ non codante des acides ribonucléiques messagers (ARNm) des deux sous-unités ferritine, FPN, le facteur nucléaire HIF2α et de la forme érythroïde de la première enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème (ALAS2), ainsi qu'à l'extrémité 3′ non codante des ARNm du récepteur à la transferrine. Des protéines qui jouent le rôle de senseur du fer dans les cellules, appelées *iron regulatory proteins* (IRP), présentent à l'état natif une forte affinité de liaison sur les IRE. La fixation d'une IRP sur l'IRE de l'ARNm ferritine entraîne une répression de la traduction, alors que sa fixation sur les trois IRE de l'ARNm RTf1 (récepteur de la transferrine) entraîne une stabilisation de cet ARNm. Lorsque le fer augmente dans le cytosol, l'IRP1 est inactivée par acquisition d'un centre [4Fe-4S] et IRP2 est oxydée et dégradée par le protéasome. L'inactivation des IRP permet une synthèse rapide de ferritine et une dégradation de l'ARNm RTf1. Ce mécanisme permet d'augmenter rapidement la synthèse de ferritine pour chélater le fer et diminuer les apports en fer en réprimant la protéine d'acquisition du fer.

et 3 motifs LDLR) et du domaine sérine protéase. Les mécanismes d'activation de MT-2 par la carence en fer et la cible moléculaire de son activité sérine protéase sont encore mal élucidés. Des travaux controversés suggèrent que TMPRSS6 clive la forme membranaire de l'hémojuvéline, entraînant de ce fait une répression de l'expression de l'hepcidine [55, 56].

Les mutations hétérozygotes de TMPRSS6 entraînent chez l'homme une anémie microcytaire par carence en fer, réfractaire à l'administration de fer par voie orale, communément appelée *iron refractory iron deficiency anemia* (IRIDA ; voir infra « Mutations TMPRSS6 »).

Hepcidine et érythropoïèse

Toutes les conditions qui augmentent les besoins en fer répriment l'expression du gène de l'hepcidine, et en particulier la stimulation de l'érythropoïèse. Ainsi, une simple injection d'EPO entraîne une diminution très importante de l'expression d'hepcidine. Dans les érythropoïèses inefficaces qui s'accompagnent d'une augmentation très importante de précurseurs érythroïdes immatures dans la moelle osseuse, la répression de l'hepcidine est à l'origine d'une augmentation de l'absorption intestinale et du développement d'une surcharge en fer. Ce mécanisme a permis d'expliquer un phénomène connu depuis longtemps sous le nom *iron loading anemia*. La répression de l'hepcidine par une érythropoïèse stimulée est un signal fort qui prédomine sur les voies d'activation en réponse à la surcharge ou l'inflammation. Il a été proposé que le GDF15, cytokine appartenant à la famille du *transforming growth factor β* (TGFβ) et synthétisée par les érythroblastes matures, puisse réprimer l'expression de l'hepcidine [57], mais cette hypothèse reste à vérifier. En effet, les souris KO GDF15 ne présentent pas d'altération de l'homéostasie du fer, laissant supposer que GDF15 n'est probablement pas indispensable à la suppression de l'hepcidine en conditions d'érythropoïèse accrue [58]. Un autre facteur érythroïde nommé érythroferrone (ERFE) a été identifié en 2014 [59]. Ce facteur, produit par les érythroblastes et stimulé par l'injection d'EPO, est capable de réprimer l'hepcidine. ERFE est le produit du gène *FAM132B*. Les souris déficientes en ERFE souffrent d'un retard de plusieurs jours dans le processus de récupération d'une hémorragie. Cette constatation confirme que ERFE est un régulateur physiologique de l'expression de l'hepcidine, nécessaire pour une réponse rapide afin de compenser une hémorragie. Néanmoins, les souris déficientes en ERFE sont capables de récupérer de cette hémorragie, ce qui suggère que d'autres mécanismes entrent en jeu afin d'augmenter la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse. FAM132B serait donc un outil supplémentaire qui confère un avantage sélectif en rendant possible une réponse érythropoïétique plus rapide aux situations de stress hémorragique [59].

Expression extrahépatique de l'hepcidine

Bien que le foie exprime très majoritairement l'hepcidine, d'autres organes sont capables d'en synthétiser en quantité

beaucoup plus faible. Le rôle de cette synthèse extrahépatique n'est pas très bien connu, mais elle pourrait répondre à une demande locale plutôt qu'à un rôle systémique par sécrétion dans la circulation sanguine. Parmi les organes capables de fabriquer de l'hepcidine, on trouve notamment le rein, les macrophages, le cerveau, le cœur, les poumons, la rétine, le tissu adipeux, le pancréas, l'estomac.

Rôle de l'hepcidine extrahépatique dans l'infection

La première démonstration in vivo de la stimulation de l'hepcidine au cours de l'infection a été faite chez un poisson infecté par voie intrapéritonéale. Dans les modèles murins, plusieurs stimuli infectieux, y compris les espèces *Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*, *Escherichia coli*, le virus de la grippe, induisent fortement l'hepcidine hépatique par l'intermédiaire de l'IL6, très augmentée dans ces contextes inflammatoires [60–64]. Cependant, dans les organes confrontés directement à des agents pathogènes, l'hepcidine est induite en plus par la voie LPS/TLR4-dépendante, notamment dans les neutrophiles et les macrophages [43]. L'hepcidine exprimée par les cellules pariétales de l'estomac joue un rôle important contre l'infection par *Helicobacter pylori*. La carence en hepcidine dans l'estomac est associée à une prolifération bactérienne gastrique et une altération du profil d'expression de plusieurs facteurs impliqués dans la sécrétion acide, en particulier la pompe H/K-ATPase gastrique (ATP4A). Les études dans le rein montrent que l'hepcidine est également cruciale pour la protection des voies urinaires contre l'infection par les *E. coli* uropathogènes. L'absence d'hepcidine dans le rein entraîne une diminution de l'expression des pompes H/K-ATPase (ATP4A et ATP12A), aboutissant à une alcalinisation des urines, une diminution de la réponse inflammatoire locale, une perte d'activité bactériostatique contre l'agent infectieux, et une augmentation de la concentration urinaire en fer, quatre processus favorables à l'infection et à la croissance bactérienne [61, 65].

L'ensemble de ces données suggère le potentiel de l'hepcidine comme médiateur de la réponse immunitaire innée, bien que son rôle reste encore peu défini dans l'infection spécifique de plusieurs organes (cerveau, poumon, pancréas). L'étude de modèles murins avec invalidation du gène *Hamp1* spécifiquement dans chacun de ces organes permettra d'éclaircir le rôle de l'hepcidine dans ces derniers.

Rôle du fer et de l'hepcidine dans le cœur

Le cœur possède toute la machinerie nécessaire pour réguler son contenu en fer d'une manière autonome. En effet, RTf1 et DMT1, responsables d'un influx physiologique, sont exprimés et régulés par les variations du contenu en fer dans ce tissu [5, 66, 67]. Le système IRE/IRP contrôlant l'expression de la ferritine et de RTf1 semble actif dans le cœur [68]. L'efflux du fer par le tissu cardiaque est assuré par la FPN, avec probablement la coopération d'une céruloplasmine à ancrage membranaire, fortement exprimée dans ce tissu [69, 70]. Une étude a montré que la délétion du gène de la FPN spécifiquement dans les cardiomyocytes peut compromettre la fonction cardiaque et réduit considérablement la survie des souris mutées, malgré un bilan de fer systémique inchangé [71]. L'hepcidine est également exprimée dans le cœur, et son expression est directement régulée par l'hypoxie et l'inflammation. Enfin, l'hepcidine a la capacité de réprimer l'expression de la FPN cardiaque et réduire la libération de fer dans les cardiomyocytes [72]. Cependant, le cœur reste sous l'influence de l'état systémique du fer, et sa fonction est directement touchée par les troubles du métabolisme du fer. Une cardiomyopathie par surcharge en fer est observée au cours de l'hémochromatose héréditaire, ou à cause des transfusions sanguines répétées chez les patients dépendants de la transfusion. L'origine de cette surcharge cardiaque en fer est largement attribuée à l'apparition du NTBI dans la circulation (voir supra « Fer non lié à la transferrine »).

■ Pathologie

Carence en fer

On distingue trois stades selon l'importance de la déficience en fer :

- la simple déplétion des réserves tissulaires caractérisée par une baisse isolée de la ferritinémie, inférieure à 12 μg/l, sans déficit de l'érythropoïèse ;
- la déplétion des réserves qui s'accompagne d'une déficience de l'érythropoïèse lorsque l'hypoferritinémie s'associe à une baisse du fer sérique et la saturation de la transferrine. À ce stade, plusieurs paramètres érythrocytaires sont anormaux : diminution du volume globulaire moyen (VGM), diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCHM) et augmentation du taux de Zn-protoporphyrine érythrocytaire ;
- l'anémie ferriprive stricto sensu caractérisée par une diminution de la concentration d'hémoglobine.

La carence martiale est de loin la cause la plus fréquente d'anémie microcytaire hypochrome. Elle peut relever d'une insuffisance d'apport, d'une malabsorption digestive ou de pertes excessives, notamment hémorragiques le plus souvent répétées et distillantes. L'insuffisance d'apport en fer est rencontrée fréquemment chez le nourrisson recevant une alimentation exclusivement lactée. Chez l'enfant de plus de 1 an, une alimentation pauvre en fer conduit progressivement à l'installation d'une anémie microcytaire, d'autant plus que la croissance est rapide. La grossesse multiplie par trois les besoins en fer chez la femme, puisque le fœtus en prend lui-même 300 mg. De même, la lactation demande de supplémenter l'alimentation. La carence d'apport est rare chez l'homme adulte sous nos climats, mais elle est possible chez le vieillard isolé et socialement démuni. Les carences en fer dues à une malabsorption digestive sont souvent mixtes (ex. : fer, protéines, vitamine B_{12} et/ou folates). Elles sont d'origine gastrique ou intestinale. À côté des hémorragies cliniquement évidentes, sources de perte importante de fer, des hémorragies minimes chroniques, distillantes, de l'ordre de 10 à 20 ml de sang par jour, peuvent facilement passer inaperçues. Elles s'accompagnent néanmoins à long terme d'un épuisement des réserves martiales. Les hémorragies génitales chez la femme sont parmi les causes principales d'anémie hypochrome, qu'il s'agisse de ménorragies ou de métrorragies. Les causes les plus fréquentes de saignements digestifs sont les hémorroïdes, les hernies hiatales, les gastrites hémorragiques, les ulcères gastroduodénaux, les varices œsophagiennes, la rectocolite hémorragique, les angiodysplasies intestinales, les polypes coliques et les cancers gastro-intestinaux. La perte de fer est également observée dans les hémolyses intravasculaires par hémoglobinurie.

Une fatigabilité anormale et une dyspnée d'effort sont généralement les premiers signes fonctionnels de l'anémie, et la pâleur le premier signe physique objectif amenant le patient à consulter. L'hémogramme montre une diminution de la concentration d'hémoglobine, inférieure à 12 g/dl chez la femme et 13 g/dl chez l'homme. Le nombre de globules rouges n'est pas toujours diminué, du moins dans les premiers temps de la carence. La microcytose peut descendre jusqu'à des valeurs de VGM de 50 fl. L'hypochromie (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine [TCMH] < 25 pg et CCMH < 28 g/dl) est toujours présente. Le fer sérique est abaissé (< 12 μmol/l) et le coefficient de saturation de la transferrine nettement abaissé. La ferritine plasmatique est abaissée, au moins en l'absence de syndrome inflammatoire associé.

Le traitement a deux objectifs : réparer la carence martiale et traiter sa cause chaque fois que possible. Le traitement substitutif consiste à apporter des sels ferreux, mieux absorbés que les sels ferriques, par voie orale (ex. : ascorbate, citrate, fumarate, gluconate, etc.) à la dose de 150 à 200 mg par jour de fer métal chez le grand enfant et l'adulte, et est adapté à l'âge et au poids chez le nourrisson et le petit enfant (10 mg/kg). L'administration de fer par voie intraveineuse est de plus en plus utilisée, du fait de l'apparition de nouvelles formulations limitant les risques de collapsus décrits avec cette voie d'administration. Elle est surtout prescrite dans les cas de malabsorption ou d'intolérance au fer per os, mais

aussi dans les cas d'anémie inflammatoire, particulièrement en situation postchirurgicale ou en réanimation [73]. Le dosage de l'hepcidine peut apporter une aide précieuse à l'optimisation du traitement martial (voir infra « Méthodes biochimiques »).

Anémies microcytaires hypochromes génétiques

L'anémie microcytaire hypochrome est due à un déficit de production d'hémoglobine par les érythrocytes. Dans les formes génétiques, elle peut être due soit à des anomalies de synthèse de globine, et on parle alors d'hémoglobinopathie, soit à des anomalies de synthèse de l'hème. Le déficit de l'une ou l'autre des enzymes de la chaîne de biosynthèse de l'hème donne des pathologies appelées porphyries, à l'exception des mutations ALAS2, qui donnent une anémie sidéroblastique. Il existe aussi quelques causes génétiques d'anémie microcytaire hypochrome dues à des anomalies de la disponibilité du fer ou de la voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. Ces cas sont encore très rares mais sont probablement restés longtemps mal diagnostiqués du fait de l'absence de gènes candidats. Ces anémies peuvent être sidéroblastiques ou non.

Anémie sidéroblastique héréditaire

Les patients atteints d'anémie sidéroblastique présentent un défaut d'utilisation du fer par les érythroblastes qui entraîne son accumulation dans les mitochondries. Ces dépôts de fer forment des grains bleus à la coloration de Perls, disposés en nombre autour du noyau des érythroblastes, qui sont alors appelés sidéroblastes en couronne ou sidéroblastes de type III. Ces dépôts de fer sont associés à une ferritine mitochondriale résultant de l'expression d'un gène sans intron, différente de la ferritine cytosolique [74]. À ce jour, plusieurs gènes responsables de l'anémie sidéroblastique héréditaire ont été identifiés. Ces gènes jouent un rôle important dans la biosynthèse de l'hème, la biogenèse des centres Fe-S, ou dans le fonctionnement global des mitochondries. La forme la plus fréquente d'anémie sidéroblastique constitutionnelle est liée à l'X (XLSA) ; elle est due à des mutations de la forme érythroïde-spécifique de la première enzyme de synthèse d'hème, ALAS2 [75]. La plupart des mutations sont des mutations faux-sens qui affectent l'affinité de l'enzyme pour son cofacteur, le phosphate de pyridoxal. Dans ces cas, les patients tirent un bénéfice du traitement par la pyridoxine. L'exploration d'une cohorte de 83 patients atteints d'anémie sidéroblastique congénitale a permis d'illustrer l'hétérogénéité génétique de cette pathologie et d'identifier des mutations d'ALAS2 (37 % des cas), du transporteur de glycine mitochondrial SLC25A38 (la glycine étant un substrat indispensable pour la biosynthèse de l'hème, 15 % des cas) [76], de la pseudo-uridine synthase 1 (PUS1, 2,5 %) et de l'ADN mitochondrial (ADNmt, 2,5 % des cas) [77]. PUS1 et l'ADNmt sont impliqués dans le métabolisme mitochondrial et supposés affecter le métabolisme du fer érythroïde d'une manière secondaire [77]. Des formes rares d'anémie sidéroblastique liée à l'X, associée à une ataxie cérébelleuse, ont aussi été décrites, dues à des mutations d'ABC-B7, transporteur des constituants des centres fer-soufre de la mitochondrie vers le cytosol [23]. Enfin, une nouvelle forme d'anémie sidéroblastique a été décrite, due à une mutation de la glutarédoxine 5 (Grx5), protéine qui fait partie de la chaîne d'assemblage des centres fer-soufre. Un patient avec une mutation d'épissage dans l'intron 1 a été identifié, présentant une anémie modérée avec surcharge en fer [78].

De façon surprenante, des mutations de l'ALAS2 entraînant une délétion de la partie C-terminale de la protéine, ont été trouvées dans des familles présentant un phénotype de protoporphyrie érythropoïétique avec accumulation de protoporphyrine IX (PPIX), et non pas une anémie sidéroblastique. Dans cette nouvelle porphyrie dominante liée à l'X (XLDP), il s'agit d'une mutation gain-de-fonction qui confère une activité enzymatique accrue et une accumulation de PPIX supérieure à la disponibilité du fer intraérythrocytaire [79].

Anémie hypochrome non sidéroblastique héréditaire

Mutations DMT1

Quelques cas de mutation homozygote ou hétérozygote composite de DMT1 ont été décrits chez l'homme, associés à une anémie microcytaire hypochrome plus ou moins sévère suivant la nature des mutations et généralement présente à la naissance [80]. La biopsie médullaire met en évidence une moelle hyperplasique avec un défaut d'hémoglobinisation des érythroblastes tardifs. Les patients présentent généralement une surcharge en fer hépatocytaire, quelquefois sévère, mais, de façon surprenante, les taux de ferritine sérique restent peu élevés. Dans un cas, des injections d'érythropoïétine régulières ont permis d'améliorer la concentration d'hémoglobine, bien que les érythrocytes restent microcytaires [81]. Il est probable que l'érythropoïétine diminue l'apoptose des érythroblastes due à la carence en fer.

Mutations TMPRSS6

De nombreuses mutations du gène *TMPRSS6* ont été identifiées chez l'homme, affectant tous les domaines de la protéine MT-2 [82]. Ces mutations sont responsables d'une anémie microcytaire hypochrome réfractaire au traitement par le fer, appelée IRIDA (*iron refractory iron deficiency anemia*). Le gène *TMPRSS6* est présent sur le chromosome 22q12.3-13.1 et les mutations de TMPRSS6 sont trouvées chez les patients à l'état homozygote ou hétérozygote composite, en accord avec un mode de transmission de type autosomique récessif.

Sur le plan clinique, l'IRIDA se caractérise par un fer sérique très bas, une ferritine normale-basse, une anémie très microcytaire, et une hepcidine sérique normale-haute [82]. Compte tenu de la carence martiale et de l'anémie, l'hepcidine sérique devrait être totalement effondrée, ce qui n'est pas le cas. Cette persistance de l'hepcidine explique que le traitement martial par voie orale est généralement inefficace, alors que le traitement par voie intraveineuse permet une correction des taux d'hémoglobine rapide et persistant dans le temps. La prévalence de l'IRIDA n'est pas connue mais ces mutations MT-2 permettraient sans doute de rendre compte de nombreuses anémies modérées réfractaires au traitement et restées inexpliquées.

Surcharges en fer

On distingue classiquement les hémochromatoses génétiques et les hémochromatoses associées aux maladies hématologiques. Dans les maladies hématologiques, deux mécanismes sont à l'origine d'une surcharge en fer : l'hyperabsorption intestinale du fer due à la répression de la synthèse d'hepcidine sous l'effet de la dysérythropoïèse chez les patients non transfusés (surcharge non transfusionnelle), et les apports de concentrés érythrocytaires (CE ; surcharge post-transfusionnelle). Dans les hémochromatoses génétiques, la surcharge résulte d'une hyperabsorption intestinale du fer due à un défaut plus ou moins sévère de l'expression de l'hepcidine.

Hémochromatoses génétiques

On distingue cinq types différents d'hémochromatose génétique. La forme la plus fréquente d'hémochromatose héréditaire dans la population caucasienne (type 1) est une forme de transmission autosomique récessive, due à une mutation du gène *HFE*, situé sur le chromosome 6 en p21. La plupart des patients sont homozygotes pour la mutation pC282Y de la protéine HFE, qui appartient à la famille des molécules HLA de classe I [83]. Quelques autres mutations ont été décrites, en particulier H63D, qui ne semble responsable d'une surcharge que chez des hétérozygotes composites H63D/C282Y. La surcharge en fer est progressive et se manifeste à l'âge adulte, d'abord par une augmentation de la saturation de la transferrine puis par une élévation de la ferritine sérique, reflétant une surcharge en fer du foie, du pancréas et du cœur. La pénétrance des mutations HFE serait nettement plus faible que prévu initialement [84], suggérant l'existence de gènes modificateurs [85].

> **Point fort**
>
> Maladies hématologiques se compliquant d'une surcharge en fer :
> • surcharges en fer non transfusionnelles ;
> • thalassémie intermédiaire ;
> • anémie sidéroblastique acquise ou congénitale ;
> • certains déficits enzymatiques érythrocytaires (pyruvate kinase) ;
> • dysérythropoïèse congénitale ;
> • surcharges en fer post-transfusionnelles ;
> • thalassémie majeure ;
> • anémie de Blackfan-Diamond ;
> • érythroblastopénie chronique ;
> • certaines insuffisances médullaires globales ;
> • certains déficits enzymatiques érythrocytaires ;
> • certaines formes de drépanocytose ;
> • certains syndromes myélodysplasiques ;
> • hémopathies malignes traitées par chimiothérapie et transfusions itératives.

> **Point fort**
>
> Hémochromatoses génétiques :
> • type 1 : hémochromatose de l'adulte. Mutations C282Y du gène *HFE* prédominantes, chromosome 6p21, pénétrance clinique faible probablement dépendante de gènes modificateurs ;
> • type 2 : hémochromatose juvénile. Forme sévère et précoce, due à une absence totale d'expression de l'hepcidine :
> – 2A : mutation hémojuvéline (HJV), chromosome 1q21,
> – 2B : mutation hepcidine, chromosome 19q13 ;
> • type 3 : hémochromatose de l'adulte. Mutations RTf2, chromosome 7q22. Formes rares, rencontrées principalement au Japon et en Sicile ;
> • type 4 et maladie de la ferroportine, chromosome 2q32 :
> – type 4 : mutation de la ferroportine affectant la réponse à l'hepcidine. Hémochromatose classique ressemblant à celle liée à HFE,
> – maladie de la ferroportine : mutation affectant l'activité de transport de la ferroportine (surcharge en fer principalement macrophagique) ;
> • type 5 : hémochromatose de l'adulte, surcharge en fer très modérée. Mutations dominantes de BMP6, chromosome 6p24.3.

Peu de temps après l'identification du gène *HFE*, il est apparu que tous les patients présentant un phénotype de surcharge en fer héréditaire n'étaient pas porteurs de mutation HFE. Parmi ceux-là, on trouve quelques patients présentant une forme rare mais sévère d'hémochromatose d'apparition précoce, avec des troubles endocriniens et une insuffisance cardiaque. Cette hémochromatose de type 2, ou hémochromatose juvénile, est due à des mutations de l'hepcidine ou, le plus souvent, de l'hémojuvéline [47]. Dans les deux cas, l'absence totale d'expression de l'hepcidine conduit au développement précoce d'une surcharge en fer sévère, avec complications cardiaques graves dès l'adolescence.

Une nouvelle forme rare d'hémochromatose de l'adulte ou hémochromatose de type 3 a été identifiée en Italie et au Japon [86]. Elle est due à des mutations dans le gène *RTf2*, qui code un deuxième récepteur de la transferrine d'expression limitée au foie et jouant probablement un rôle de signalisation plutôt que de transport du fer. Les hémochromatoses liées à des mutations HFE ou RTf2 sont en fait dues à un défaut d'activation de l'hepcidine face au développement d'une surcharge en fer (voir supra « Régulation de l'expression du gène de l'hepcidine dans le foie »).

L'hémochromatose de type 4 ou maladie de la ferroportine est une forme de transmission autosomique dominante, contrairement aux formes précédentes, toutes récessives, due à des mutations hétérozygotes de la FPN codée par un gène présent sur le chromosome 2q32. Suivant que la mutation altère la fonction d'export du fer, ou la capacité de la protéine FPN à réagir avec l'hepcidine, le tableau clinique se caractérise par une surcharge en fer principalement des cellules de Küpffer, associée à une hyperferritinémie et une saturation de la transferrine normale, ou au contraire par une saturation de la transferrine proche de 100 % et une surcharge en fer hépatocytaire. Pour les formes avec surcharge principalement macrophagique, on parle de maladie de la ferroportine [87], alors que les formes avec un tableau traditionnel de surcharge en fer sont des hémochromatoses de type 4. Dans les formes graves avec un tableau évocateur d'hémochromatose classique, c'est l'absence de mutation C282Y du gène *HFE* qui doit orienter vers la recherche d'une autre étiologie de l'hémochromatose.

Enfin, des mutations hétérozygotes BMP6 ont été mises en évidence chez l'homme dans des cas d'hémochromatose très modérée et d'expression tardive (type 5). Les mutations portent sur la région propeptide de BMP6 et réduisent la sécrétion de la protéine [88]. Plusieurs éléments indiquent que ces mutations entraînent une surcharge en fer plus importante quand elles sont associées à des variants HFE ou à d'autres facteurs comme l'alcoolisme ou le syndrome métabolique [88–90].

Hémochromatoses secondaires

On distingue les hémochromatoses secondaires aux transfusions sanguines répétées et celles secondaires à une anémie congénitale ou à un syndrome métabolique.

Un concentré érythrocytaire transfusé apporte 200 mg de fer sous forme d'hémoglobine. Les transfusions au long cours, comme dans les thalassémies majeures, vont donc entraîner d'abord une surcharge en fer macrophagique, du fait de la dégradation des globules rouges transfusés par les macrophages. La surcharge va s'aggraver au fil des transfusions pour finalement concerner le cœur, le foie et le pancréas. Une thérapie par chélateur du fer doit être mise en place dès le début des transfusions pour éviter les complications potentiellement létales de la surcharge en fer.

En dehors des surcharges en fer post-transfusionnelles, on observe des surcharges en fer plutôt hépatocytaires dans les anémies héréditaires accompagnées d'une érythropoïèse inefficace, dites *iron loading anemia*. En effet, dans ces cas-là, l'érythropoïèse inefficace s'accompagne d'une expansion des premiers stades de l'érythropoïèse médullaire et d'une répression de l'hepcidine pour faciliter la mobilisation du fer. Cette hepcidine basse va permettre une augmentation de l'absorption intestinale et une surcharge en fer progressive des hépatocytes. C'est le cas de la thalassémie intermédiaire non transfusée, des syndromes myélodysplasiques, des anémies dysérythropoïétiques congénitales, des mutations DMT1, etc. [91]

Le syndrome métabolique s'accompagne d'un bilan martial perturbé, avec une augmentation de la ferritine sérique. Lorsque celle-ci dépasse 500 μg/l, elle reflète une surcharge mixte, hépatocytaire et macrophagique, dite hépatosidérose dysmétabolique. Il est maintenant suggéré un rôle direct de l'insuline, du glucose et de la néoglucogenèse dans ces anomalies [92].

Autres altérations du métabolisme du fer

États inflammatoires

Les états inflammatoires s'accompagnent généralement d'une anémie modérée, normo- ou légèrement microcytaire, et

caractérisée sur le plan biologique par un fer sérique bas, une ferritinémie augmentée et une hepcidine sérique augmentée [93]. Plusieurs mécanismes contribuent à la survenue d'une anémie au cours d'une maladie inflammatoire chronique (cancer, maladies infectieuses, rhumatisme inflammatoire, maladie de Crohn) ou aiguë (postopératoire, par exemple). Ainsi, la prolifération des progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse est partiellement réprimée, principalement par l'interféron gamma (IFNγ) et le *tumor necrosis factor* alpha (TNFα), ainsi que la synthèse d'érythropoïétine dans le rein. La demi-vie des globules rouges est diminuée soit par destruction intravasculaire médiée par le stimulus pro-inflammatoire, soit par augmentation de l'érythrophagocytose du fait de l'activation macrophagique. Enfin, le macrophage activé est programmé pour retenir son fer sous l'effet de l'hepcidine, qui diminue fortement la quantité de FPN présente à la surface de ces cellules (voir supra « Hepcidine et inflammation »). Il n'y a donc pas une véritable carence en fer, mais une rétention du fer dans les macrophages et une *iron restricted erythropoiesis*. Dans certaines situations, par exemple chez les patients de réanimation qui subissent de nombreuses pertes sanguines ou des prélèvements de sang itératifs, l'inflammation peut s'accompagner d'une carence en fer vraie, entraînant une persistance de l'anémie dans le temps, de mauvais pronostic pour la récupération [94].

Porphyries

Les porphyries sont des maladies métaboliques caractérisées par l'accumulation et l'excrétion accrue de porphyrines ou de leurs précurseurs (ALA et porphobilinogène [PBG]). Elles sont le plus souvent héréditaires monogéniques, dues à un déficit de la chaîne de synthèse d'hème. On distingue les porphyries hépatiques et les porphyries érythropoïétiques selon l'organe où a lieu l'excès de production [95, 96]. Les porphyries sont transmises sur le mode autosomique dominant, à l'exception de la porphyrie érythropoïétique ou maladie de Günther, qui est une forme récessive. Les porphyries hépatiques se manifestent le plus souvent sous forme de crises aiguës avec des symptômes neurologiques plus ou moins graves, à l'exception de la porphyrie cutanée symptomatique, dont le symptôme principal est une photosensibilité cutanée. La porphyrie cutanée, qui est la forme la plus fréquente de porphyrie, représente un groupe hétérogène, incluant des formes sporadiques de survenue généralement tardive (40–50 ans) et des formes familiales qui se développent plus tôt, souvent autour de la puberté ou même avant. Dans les formes sporadiques, l'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase est déficitaire seulement dans le foie, alors que dans la forme familiale, un déficit à 50 % s'observe dans tous les tissus. L'expression de la forme sporadique dépend de facteurs déclenchants dont les œstrogènes, l'alcool et le fer. Une sidérose hépatique modérée a été trouvée chez environ 80 % des patients, et une augmentation de la fréquence de la mutation C282Y du gène *HFE* a été décrite dans les porphyries cutanées sporadiques. Un traitement par saignées entraîne toujours une amélioration clinique, même en l'absence de surcharge en fer initiale. L'inhibition de l'uroporphyrinogène décarboxylase pourrait être due à des formes radicalaires de l'oxygène dont la production est catalysée par le fer libre intracellulaire.

Dans les porphyries érythropoïétiques, on distingue la porphyrie érythropoïétique congénitale, qui comporte une anémie hémolytique sévère, et la protoporphyrie érythropoïétique, qui s'accompagne parfois d'une anémie microcytaire hypochrome modérée, probablement du fait du déficit de synthèse d'hème dû aux mutations de la ferrochélatase.

■ Méthodes d'évaluation du stock martial

Méthodes biochimiques

Les méthodes courantes font appel à la mesure du fer sérique et de la transferrine et au calcul de son coefficient de saturation, ainsi que la mesure de la ferritine sérique. Les valeurs normales du fer sérique sont de 18 ± 6 μmol/l. La concentration de la transferrine est comprise entre 2 et 4 g/l ; elle permet de calculer la capacité totale de fixation du fer (CTF), sachant que chaque molécule de transferrine peut fixer deux atomes de fer [CTF = Tf (g/l) × 25 μmol fer/l]. Le coefficient de saturation est le rapport entre le fer sérique et la CTF. Les valeurs normales sont de 15 à 40 %, et des taux dépassant 50 % chez la femme et 55 % chez l'homme sont de bons indicateurs d'une surcharge en fer. La mesure de la ferritine sérique par dosage immunoenzymatique a des valeurs normales de 20 à 280 μg/l, les chiffres étant un peu plus bas chez la femme que chez l'homme. La ferritine sérique est augmentée par la surcharge en fer, mais aussi par les états inflammatoires et la cytolyse hépatique, qui augmentent sa concentration circulante et qui rendent parfois son interprétation difficile. Enfin, le dosage d'hepcidine sérique pourrait apporter un complément important à l'exploration du métabolisme du fer. Il existe actuellement plusieurs méthodes de dosage de l'hepcidine fondées sur des méthodes ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) ou sur la spectrométrie de masse [97, 98]. Les valeurs normales varient beaucoup d'une méthode à l'autre, et il est essentiel de se reporter aux valeurs de référence de la méthode utilisée pour interpréter les résultats [99].

Les différentes méthodes de dosage ont cependant permis de mettre en évidence le rôle de l'hepcidine dans de nombreuses situations pathologiques associées à des anomalies du métabolisme du fer, comme les hémochromatoses ou les *iron loading anemia*, ou encore l'IRIDA ou l'anémie des états inflammatoires. Cependant, l'utilisation du dosage d'hepcidine à des fins diagnostiques restera sans doute limitée, l'intérêt principal de ce dosage étant de prédire quels patients pourront bénéficier d'un traitement par fer intraveineux, en particulier dans le cadre des anémies inflammatoires, en situation postchirurgicale (cardiaque ou orthopédique) ou en réanimation [94]. En effet, une hepcidine normale-basse est un bon facteur pronostique pour une thérapie martiale par fer intraveineux (i.v.) dans la mesure où le fer i.v. doit être d'abord métabolisé par les macrophages avant d'être libéré par la FPN. Ce mécanisme est d'autant plus efficace que l'hepcidine sérique est basse.

> **“ Point fort**
>
> **Exploration du métabolisme du fer**
> - Exploration des carences :
>   - en plus des dosages habituels (fer et ferritine sérique, saturation de la transferrine), penser aux formes solubles du RTf et à la Zn-PPIX, deux marqueurs sensibles de la carence en fer érythrocytaire ;
>   - rechercher une diminution de la concentration en hémoglobine des réticulocytes (CHr, hypochromasie) ;
>   - le dosage de l'hepcidine sérique permet de distinguer une anémie par carence en fer (hepcidine indétectable) d'une anémie inflammatoire (hepcidine élevée), et d'optimiser le traitement de l'anémie inflammatoire par fer intraveineux.
> - Exploration des surcharges :
>   - dosages habituels (fer et ferritine sérique, saturation de la transferrine) ;
>   - dosage du fer dans le foie par IRM hépatique, recherche de la présence d'un excès de fer dans le cœur par IRM cardiaque.

Quantification du fer tissulaire

La biopsie hépatique permet de déterminer la quantité de fer par gramme de tissu sec. Largement utilisée naguère pour affirmer le

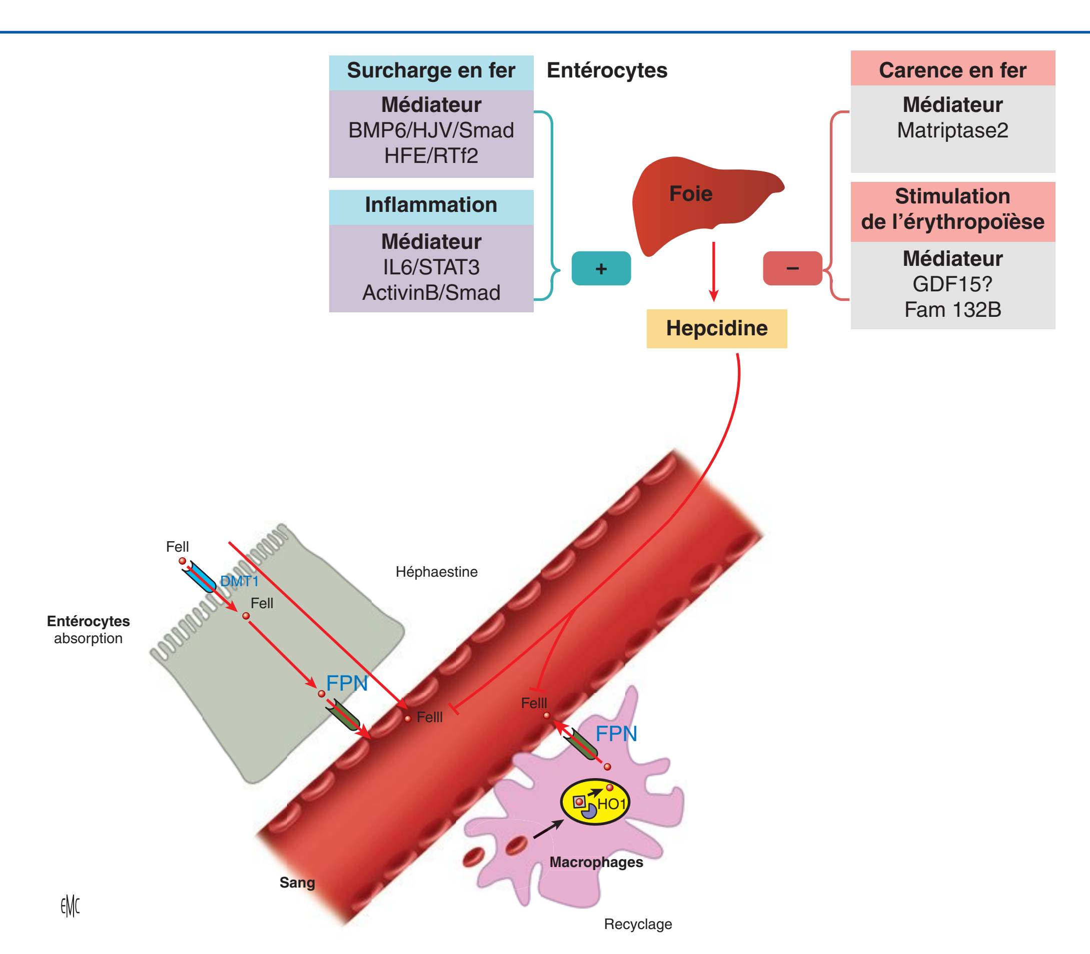


Figure 4. Représentation schématique du rôle de l'hepcidine et de ses voies de régulation. L'hepcidine, synthétisée et sécrétée par le foie, régule l'absorption intestinale en agissant à la fois sur DMT1 et ferroportine, et le recyclage macrophagique en se fixant sur la ferroportine, induisant son internalisation et dégradation par les lysosomes. La synthèse d'hepcidine par le foie dépend de régulations transcriptionnelles multiples. En réponse à une surcharge en fer, l'hémojuvéline (HJV), ancrée dans la membrane hépatocytaire par une ancre glycosyl-phosphatidylinositol (GPI), agit comme un corécepteur des *bone morphogenic proteins* (BMP) et active l'expression de l'hepcidine par la voie des Smad. Ensuite, une voie dépendante de la protéine HFE et du RTf2 augmente la synthèse d'hepcidine. L'inflammation, et particulièrement IL6 et la voie Stat3, active très fortement l'expression de l'hepcidine. En plus, lors de l'infection, la protéine activine B stimulée par le LPS, peut emprunter la voie Smad et augmenter la synthèse l'hepcidine. À l'inverse, la carence en fer réprime l'hepcidine, sous l'effet de la protéine matriptase-2, sérine protéase membranaire exprimée dans le foie. Enfin, la stimulation de l'érythropoïèse ou les dysérythropoïèses répriment l'hepcidine, sous l'effet de facteurs produits par les proérythroblastes ou les érythroblastes, tels que GDF15 ou FAM132B.

diagnostic d'hémosidérose génétique, elle tend à être supplantée par les méthodes d'imagerie.

Les propriétés magnétiques du fer contenu dans la ferritine et l'hémosidérine sont utilisées dans le cadre de la méthode SQUID (Superconductible Quantum Interference Device) pour la mesure quantitative du fer contenu dans les tissus. Cependant, peu de centres sont équipés de cet appareil. Plus couramment, des techniques d'IRM sont utilisées pour la mesure du fer dans le foie et dans le cœur, deux organes cibles de la surcharge en fer. Elles reposent sur la mesure du signal IRM de l'organe, qui diminue lors d'une surcharge en fer. Cette chute de signal, qui est évaluée sur des séquences sensibles au fer dites pondérées en T2*, est proportionnelle à la concentration en fer dans l'organe. Dans le cas de fortes surcharges, l'adjonction de séquences supplémentaires moins sensibles au fer, dites pondérées en T1, est nécessaire. Cependant, dans les surcharges hépatiques très élevées (> 350 µmol, soit 19,5 mg/g de foie), le signal IRM est trop faible pour être enregistré et la mesure est saturée. Pour lever cette difficulté, de nouvelles séquences adaptées aux surcharges hépatiques massives ont été mises au point et sont actuellement disponibles sur le site web : http://www.oernst.f5lvg.free.fr/liver/fer/fer.html. La durée de l'examen est d'une quinzaine de minutes. Une étude du cœur peut être réalisée dans le même temps. Elle comprend des séquences dynamiques de ciné-IRM afin d'évaluer la fonction cardiaque globale (calcul de la fraction d'éjection) et régionale, à la recherche notamment d'une cardiomyopathie restrictive avec altération de la fonction diastolique. La mesure de la concentration de fer intramyocardique est fondée sur des séquences rapides pondérées T2*, acquises en une ou plusieurs apnées. La présence d'artefacts de mouvements, liés aux battements cardiaques, peut parfois gêner la mesure. À la différence du parenchyme hépatique, le calcul n'exprime pas la concentration en µmol ou mg de fer/g de tissus mais, à défaut d'abaques connus pour le cœur, donne directement la valeur du T2* myocardique en millisecondes (valeur normale : 50 à 60 ms). Plus ce chiffre est faible, plus la surcharge ferrique est forte. Une valeur inférieure à 20 ms semble associée à une dégradation systématique des paramètres de la fonction cardiaque [100].

■ Perspectives thérapeutiques

L'hepcidine, dont le rôle de garde-fou de la balance du fer dans l'organisme est démontré, devient aussi la cible thérapeutique la plus pertinente (Fig. 4). Les agonistes de l'hepcidine pourront empêcher ou atténuer la surcharge en fer dans les maladies par insuffisance en hepcidine, y compris les formes les plus rares de l'hémochromatose héréditaire et la thalassémie. Un traitement par des antagonistes de l'hepcidine serait aussi préconisé pour les pathologies particulières comme l'anémie de l'inflammation, l'anémie de l'insuffisance rénale chronique ou encore l'IRIDA. Le développement de ces traitements s'avère très difficile en raison de la taille de la forme active de l'hepcidine (peptide de 25 acides aminés, il ne serait pas biodisponible par voie orale), de la nature de son repliement (elle contient 8 cystéines engagées

dans 4 liaisons disulfure) et également de sa forte conservation entre les espèces et sa très faible immunogénicité. Des analogues de l'hepcidine sous forme de mini-peptides ont été développés et leur commercialisation semble en cours d'essai, mais leur efficacité et immunogénicité restent encore à confirmer [101]. Pour les antagonistes de l'hepcidine, plusieurs traitements expérimentaux ciblant l'hepcidine elle-même, ou sa voie endogène de production sont décrits. La plupart de ces agents se sont avérés efficaces dans des modèles animaux et plusieurs sont en cours d'essais humains. Des anticorps monoclonaux (essais de phase 1), des anticalins [102] (essais précliniques), des anticorps anti-hémojuvéline [103] (essais de phase 2) et des analogues de l'héparine [104, 105] sont déjà approuvés pour le traitement de maladies inflammatoires sévères. La découverte récente du facteur érythroïde FAM132B et la démonstration chez l'homme de l'impact de BMP6 sur la production de l'hepcidine endogène offrent en principe des perspectives nouvelles pertinentes dans le traitement de l'hémochromatose primaire ou secondaire.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Références

[1] Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet* 2005;**37**:1264–9.

[2] Hubert N, Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:12345–50.

[3] Pinilla-Tenas JJ, Sparkman BK, Shawki A, Illing AC, Mitchell CJ, Zhao N, et al. Zip14 is a complex broad-scope metal-ion transporter whose functional properties support roles in the cellular uptake of zinc and nontransferrin-bound iron. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**301**:C862–71.

[4] Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R. SLC39A14 is required for the development of hepatocellular iron overload in murine models of hereditary hemochromatosis. *Cell Metab* 2015;**22**:138–50.

[5] Nam H, Wang CY, Zhang L. ZIP14 and DMT1 in the liver, pancreas, and heart are differentially regulated by iron deficiency and overload: implications for tissue iron uptake in iron-related disorders. *Haematologica* 2013;**98**:1049–57.

[6] Lopin KV, Gray IP, Obejero-Paz CA, Thevenod F, Jones SW. Fe(2)(+) block and permeation of CaV3.1 (alpha1G) T-type calcium channels: candidate mechanism for non-transferrin-mediated Fe(2)(+) influx. *Mol Pharmacol* 2012;**82**:1194–204.

[7] Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, et al. L-type Ca2+ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med* 2003;**9**:1187–94.

[8] Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med* 2013;**126**:834–7.

[9] Sugishita K, Asakawa M, Usui S, Takahashi T. A case of iron overload cardiomyopathy: beneficial effects of iron chelating agent and calcium channel blocker on left ventricular dysfunction. *Int Heart J* 2009;**50**:829–38.

[10] Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta* 2009;**1790**:589–99.

[11] Ferreira C, Santambrogio P, Martin ME. H ferritin knockout mice: a model of hyperferritinemia in the absence of iron overload. *Blood* 2001;**98**:525–32.

[12] Philpott CC, Ryu MS. Special delivery: distributing iron in the cytosol of mammalian cells. *Front Pharmacol* 2014;**5**:173.

[13] Kannengiesser C, Jouanolle AM, Hetet G, Mosser A, Muzeau F, Henry D, et al. A new missense mutation in the L ferritin coding sequence associated with elevated levels of glycosylated ferritin in serum and absence of iron overload. *Haematologica* 2009;**94**:335–9.

[14] Beaumont C, Leneuve P, Devaux I. Mutation in the iron responsive element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia and cataract. *Nat Genet* 1995;**11**:444–6.

[15] Keel SB, Doty RT, Yang Z. A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science* 2008;**319**:825–8.

[16] Ohgami RS, Campagna DR, Antiochos B. nm1054: a spontaneous, recessive, hypochromic, microcytic anemia mutation in the mouse. *Blood* 2005;**106**:3625–31.

[17] Sheftel AD, Zhang AS, Brown C, Shirihai OS, Ponka P. Direct interorganellar transfer of iron from endosome to mitochondrion. *Blood* 2007;**110**:125–32.

[18] Shaw GC, Cope JJ, Li L, Corson K, Hersey C, Ackermann GE, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature* 2006;**440**:96–100.

[19] Paradkar PN, Zumbrennen KB, Paw BH, Ward DM, Kaplan J. Regulation of mitochondrial iron import through differential turnover of mitoferrin 1 and mitoferrin 2. *Mol Cell Biol* 2009;**29**:1007–16.

[20] Furuyama K, Kaneko K, Vargas PD. Heme as a magnificent molecule with multiple missions: heme determines its own fate and governs cellular homeostasis. *Tohoku J Exp Med* 2007;**213**:1–16.

[21] Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008;**28**:197–213.

[22] Lill R, Srinivasan V, Muhlenhoff U. The role of mitochondria in cytosolic-nuclear iron-sulfur protein biogenesis and in cellular iron regulation. *Curr Opin Microbiol* 2014;**22**:111–9.

[23] Bekri S, Kispal G, Lange H, Fitzsimons E, Tolmie J, Lill R, et al. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. *Blood* 2000;**96**:3256–64.

[24] Cooperman SS, Meyron-Holtz EG, Olivierre-Wilson H, Ghosh MC, McConnell JP, Rouault TA. Microcytic anemia, erythropoietic protoporphyria, and neurodegeneration in mice with targeted deletion of iron-regulatory protein 2. *Blood* 2005;**106**:1084–91.

[25] Galy B, Ferring D, Minana B. Altered body iron distribution and microcytosis in mice deficient in iron regulatory protein 2 (IRP2). *Blood* 2005;**106**:2580–9.

[26] Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI. The IRP1-HIF-2alpha axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell Metab* 2013;**17**:282–90.

[27] Ghosh MC, Zhang DL, Jeong SY. Deletion of iron regulatory protein 1 causes polycythemia and pulmonary hypertension in mice through translational derepression of HIF2alpha. *Cell Metab* 2013;**17**:271–81.

[28] Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999;**21**:195–9.

[29] Galy B, Ferring-Appel D, Kaden S, Grone HJ, Hentze MW. Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cell Metab* 2008;**7**:79–85.

[30] LaVaute T, Smith S, Cooperman S. Targeted deletion of the gene encoding iron regulatory protein-2 causes misregulation of iron metabolism and neurodegenerative disease in mice. *Nat Genet* 2001;**27**:209–14.

[31] Taylor M, Qu A, Anderson ER. Hypoxia-inducible factor-2alpha mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice. *Gastroenterology* 2011;**140**:2044–55.

[32] Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood* 2013;**122**:885–92.

[33] Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab* 2009;**9**:152–64.

[34] Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011;**140** [1261–71 e1].

[35] Chung B, Chaston T, Marks J, Srai SK, Sharp PA. Hepcidin decreases iron transporter expression in vivo in mouse duodenum and spleen and in vitro in THP-1 macrophages and intestinal Caco-2 cells. *J Nutr* 2009;**139**:1457–62.

[36] Foot NJ, Leong YA, Dorstyn LE, Dalton HE, Ho K, Zhao L, et al. Ndfip1-deficient mice have impaired DMT1 regulation and iron homeostasis. *Blood* 2011;**117**:638–46.

[37] Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transfus Clin Biol* 2005;**12**:123–30.

[38] White C, Yuan X, Schmidt PJ. HRG1 is essential for heme transport from the phagolysosome of macrophages during erythrophagocytosis. *Cell Metab* 2013;**17**:261–70.

[39] Altamura S, Kessler R, Grone HJ. Resistance of ferroportin to hepcidin binding causes exocrine pancreatic failure and fatal iron overload. *Cell Metab* 2014;**20**:359–67.

[40] Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;**276**:7806–10.
[41] Krause A, Neitz S, Magert HJ. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;**480**:147–50.
[42] Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;**131**:788–96.
[43] Peyssonnaux C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood* 2006;**107**:3727–32.
[44] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;**98**:8780–5.
[45] Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;**102**:783–8.
[46] Origa R, Galanello R, Ganz T. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica* 2007;**92**:583–8.
[47] Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;**36**:77–82.
[48] Andriopoulos Jr B, Corradini E, Xia Y, Faasse SA, Chen S, Grgurevic L, et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009;**41**:482–7.
[49] Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP. Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron overload. *Nat Genet* 2009;**41**:478–81.
[50] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;**113**:1271–6.
[51] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis–a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:2383–97.
[52] D'Alessio F, Hentze MW, Muckenthaler MU. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation. *J Hepatol* 2012;**57**:1052–60.
[53] Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2014;**34**:77–94.
[54] Du X, She E, Gelbart T. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008;**320**:1088–92.
[55] Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008;**8**:502–11.
[56] Guillem F, Kannengiesser C, Oudin C, Lenoir A, Matak P, Donadieu J, et al. Inactive matriptase-2 mutants found in IRIDA patients still repress hepcidin in a transfection assay despite having lost their serine protease activity. *Hum Mutat* 2012;**33**:1388–96.
[57] Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;**13**:1096–101.
[58] Casanovas G, Vujic Spasic M, Casu C. The murine growth differentiation factor 15 is not essential for systemic iron homeostasis in phlebotomized mice. *Haematologica* 2012;**98**:444–7.
[59] Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;**46**:678–84.
[60] Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, Cole S, Spottiswoode N, Selvakumar TA, et al. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood* 2011;**118**:4129–39.
[61] Houamel D, Ducrot N, Lefebvre T, Daher R, Moulouel B, Sari MA, et al. Hepcidin as a major component of renal antibacterial defenses against uropathogenic *Escherichia coli*. *J Am Soc Nephrol* 2016;**27**:835–46.
[62] Leal Jr SM, Roy S, Vareechon C. Targeting iron acquisition blocks infection with the fungal pathogens Aspergillus fumigatus and Fusarium oxysporum. *PLoS Pathog* 2013;**9**:e1003436.
[63] van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, van der Hoeven JG, Swinkels DW, Pickkers P. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Crit Care* 2011;**15**:R9.
[64] Wang HZ, He YX, Yang CJ, Zhou W, Zou CG. Hepcidin is regulated during blood-stage malaria and plays a protective role in malaria infection. *J Immunol* 2011;**187**:6410–6.
[65] Schwarz P, Kubler JA, Strnad P. Hepcidin is localised in gastric parietal cells, regulates acid secretion and is induced by *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2011;**61**:193–201.
[66] Ke Y, Chen YY, Chang YZ. Post-transcriptional expression of DMT1 in the heart of rat. *J Cell Physiol* 2003;**196**:124–30.
[67] Xu X, Sutak R, Richardson DR. Iron chelation by clinically relevant anthracyclines: alteration in expression of iron-regulated genes and atypical changes in intracellular iron distribution and trafficking. *Mol Pharmacol* 2008;**73**:833–44.
[68] Corna G, Galy B, Hentze MW, Cairo G. IRP1-independent alterations of cardiac iron metabolism in doxorubicin-treated mice. *J Mol Med* 2006;**84**:551–60.
[69] Qian ZM, Chang YZ, Leung G. Expression of ferroportin1, hephaestin and ceruloplasmin in rat heart. *Biochim Biophys Acta* 2007;**1772**:527–32.
[70] Kono S, Yoshida K, Tomosugi N. Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin. *Biochim Biophys Acta* 2010;**1802**:968–75.
[71] Lakhal-Littleton S, Wolna M, Carr CA. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;**112**:3164–9.
[72] Ge XH, Wang Q, Qian ZM. The iron regulatory hormone hepcidin reduces ferroportin 1 content and iron release in H9C2 cardiomyocytes. *J Nutr Biochem* 2009;**20**:860–5.
[73] Arlet JB, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Iron therapy: indications, limitations and modality. *Rev Med Interne* 2012;**34**:26–31.
[74] Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G. Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood* 2003;**101**:1996–2000.
[75] Camaschella C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 2008;**143**:27–38.
[76] Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet* 2009;**41**:651–3.
[77] Bergmann AK, Campagna DR, McLoughlin EM. Systematic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2009;**54**:273–8.
[78] Camaschella C, Campanella A, De Falco L, Boschetto L, Merlini R, Silvestri L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2007;**110**:1353–8.
[79] Whatley SD, Ducamp S, Gouya L. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* 2008;**83**:408–14.
[80] Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D, Piscopo C, Tchernia G, Beaumont C. Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J Pediatr* 2008;**152**:136–9.
[81] Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, Grandchamp B, de Montalembert M, Tchernia G. Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood* 2006;**107**:4168–70.
[82] De Falco L, Sanchez M, Silvestri L. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica* 2013;**98**:845–53.
[83] Feder JN, Gnirke A, Thomas W. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;**13**:399–408.
[84] Bacon BR, Britton RS. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;**358**:291–2.
[85] Deugnier Y, Mosser J. Modifying factors of the HFE hemochromatosis phenotype. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;**2**:531–40.
[86] Camaschella C, Roetto A, Cali A. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;**25**:14–5.
[87] Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004;**32**:131–8.
[88] Daher R, Kannengiesser C, Houamel D, Lefebvre T, Bardou-Jacquet E, Ducrot N. Heterozygous mutations in BMP6 pro-peptide lead to inappropriate hepcidin synthesis and moderate iron overload in humans. *Gastroenterology* 2016;**150**, 672–83.e4.
[89] Le Gac G, Gourlaouen I, Ka C, Ferec C. The p.Leu96Pro missense mutation in the BMP6 gene is repeatedly associated with hyperferritinemia in patients of French origin. *Gastroenterology* 2016;**151**(4):769–70.
[90] Bignell P, Atoyebi W, Robson K. Heterozygous BMP6 variants coupled with HFE variants. *Gastroenterology* 2016;**151**(4):769.
[91] Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol* 2016;**172**:512–23.
[92] Deugnier Y, Laine F. Dysmetabolic iron overload syndrome: a systemic disease? *Presse Med* 2014;**43**:625–7.
[93] Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol* 2015;**52**:313–20.

[94] Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology* 2011;**114**:688–94.
[95] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;**375**:924–37.
[96] Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: a 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;**39**:412–25.
[97] Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;**112**:4292–7.
[98] Delaby C, Beaumont C. Serum hepcidin assay in 2011: where do we stand? *Ann Biol Clin* 2012;**70**:377–86.
[99] Lefebvre T, Dessendier N, Houamel D. LC-MS/MS method for hepcidin-25 measurement in human and mouse serum: clinical and research implications in iron disorders. *Clin Chem Lab Med* 2015;**53**:1557–67.
[100] Pascal L, Beyne-Rauzy O, Brechignac S. Cardiac iron overload assessed by T2* magnetic resonance imaging and cardiac function in regularly transfused myelodysplastic syndrome patients. *Br J Haematol* 2013;**162**:413–5.
[101] Chua K, Fung E, Micewicz ED, Ganz T, Nemeth E, Ruchala P. Small cyclic agonists of iron regulatory hormone hepcidin. *Bioorg Med Chem Lett* 2015;**25**:4961–9.
[102] Olwill SA, Joffroy C, Gille H. A highly potent and specific MET therapeutic protein antagonist with both ligand-dependent and ligand-independent activity. *Mol Cancer Ther* 2013;**12**: 2459–71.
[103] Theurl I, Schroll A, Sonnweber T. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood* 2011;**118**:4977–84.
[104] Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Mandelli L, Campostrini N, Martini G, et al. Oversulfated heparins with low anticoagulant activity are strong and fast inhibitors of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 2014;**92**: 467–75.
[105] Poli M, Girelli D, Campostrini N, Maccarinelli F, Finazzi D, Luscieti S, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood* 2011;**117**:997–1004.

C. Beaumont, Directeur de recherche émérite Inserm.
UMR 1149 Inserm, Université Paris Diderot, ERL CNRS 8252, UFR de médecine site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Z. Karim, Directeur de recherche CNRS (zoubida.karim@inserm.fr).
UMR 1149 Inserm, Université Paris Diderot, ERL CNRS 8252, Labex GR-Ex, UFR de médecine site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Beaumont C, Karim Z. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. EMC - Hématologie 2017;12(1):1-16 [Article 13-000-P-20].



Érythroblastopénies de l'adulte

B. Chaigne, L. Mouthon

L'érythroblastopénie est une pathologie rare suspectée devant une anémie normocytaire, normochrome et arégénérative. Son diagnostic est confirmé par la réalisation d'un myélogramme qui met en évidence une diminution ou une absence de précurseurs érythroïdes sans anomalie des lignées myéloïde et mégacaryocytaire. La physiopathologie des érythroblastopénies est complexe, associant des mécanismes génétiques et dysimmunitaires. On distingue les érythroblastopénies constitutives, principalement la maladie de Diamond-Blackfan, des érythroblastopénies acquises. Parmi celles-ci, on trouve des étiologies infectieuses, notamment les érythroblastopénies associées au parvovirus B19, des causes tumorales, des connectivites et enfin des causes iatrogènes telles qu'un traitement par érythropoïétine ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement repose sur la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses dans le cas du parvovirus B19 et sur une corticothérapie associée à des traitements immunosuppresseurs dans les autres formes.

Mots-clés : Érythroblastopénie ; Parvovirus B19 ; Maladie de Diamond-Blackfan ; Érythropoïétine ; Corticoïdes ; Immunosuppresseurs

Plan

■ Introduction

L'érythroblastopénie (EB) se définit par un déficit de l'érythropoïèse. C'est une cause rare d'anémie de mécanisme central survenant à tout âge. Le cas le plus jeune rapporté est celui d'un enfant de 3 mois [1] et le patient le plus âgé avait 91 ans au moment du diagnostic [2].

L'EB a été décrite pour la première fois par un médecin tchèque d'origine polonaise, Paul Kaznelson, en 1922. Cliniquement, les patients atteints d'EB développent progressivement un syndrome anémique de gravité variable. La démarche diagnostique passe par l'élimination des causes d'anémie d'origine centrale (carentielle, inflammatoire ou métabolique), puis la réalisation d'un myélogramme. Il confirme le diagnostic en mettant en évidence soit une diminution, soit une absence complète des précurseurs érythroïdes avec épargne des lignées myéloïdes et mégacaryocytaires.

Une fois le diagnostic posé (Tableau 1), la recherche d'une étiologie est nécessaire pour orienter vers un traitement adapté. Classiquement, les EB sont classées selon qu'elles sont primitives (constitutionnelles), ou secondaires. Les causes secondaires regroupent des étiologies infectieuses, dysimmunitaires et tumorales [3].

■ Physiopathologie

L'EB est un phénomène médullaire. Elle est liée à la suppression ou au blocage de maturation des précurseurs érythroïdes conduisant à un appauvrissement en érythrocytes. Si cette interruption de maturation dépasse 120 jours, durée de vie maximale d'un érythrocyte, le renouvellement périphérique est insuffisant et l'anémie apparaît. Plusieurs mécanismes, non exclusifs les uns des autres, peuvent conduire à cette rupture de l'érythropoïèse normale (Fig. 1).

Rappel sur l'érythropoïèse normale

Trois phases de développement sont nécessaires pour qu'une cellule souche hématopoïétique se différencie en érythrocyte. La première étape est le passage d'une cellule pluripotente myéloïde (*colony forming unit-granulocyte erythroid monocyte macrophage* [CFU-GEMM]) vers une cellule *burst forming unit-erythroid* (BFU-E), progéniteur érythroïde précoce. Une fois la cellule BFU-E engagée dans la lignée érythrocytaire, elle perd sa capacité à devenir un mégacaryocyte ou une cellule de la lignée granulocytaire. Cette différenciation est favorisée par un environnement cytokinique riche en interleukine-3 et en *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). La deuxième étape est la différenciation de la cellule BFU-E vers le stade *colony forming unit-erythroid* (CFU-E). Cette étape nécessite la présence d'érythropoïétine (EPO), dont le

Volume 12 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(16)74193-8

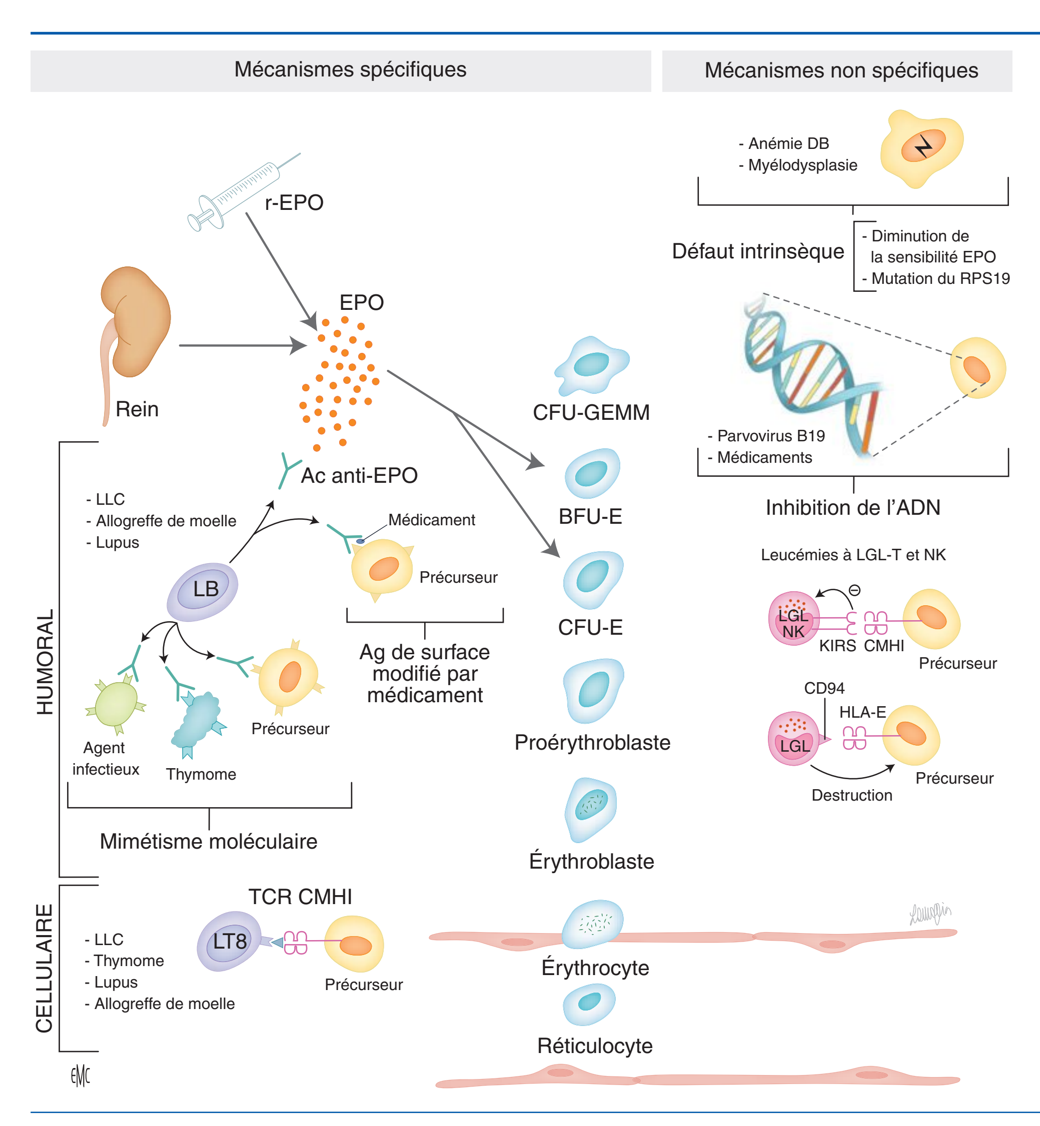


Figure 1. Physiopathologie des érythroblastopénies. EPO : érythropoïétine ; LB : lymphocyte B ; LT8 : lymphocyte T CD8+ ; TCR : récepteur de la cellule T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; DB : maladie de Diamond-Blackfan ; LGL : grand lymphocyte à grains ; LGL-T : grand lymphocyte T à grains ; KIR : *killer immunoglobulin-like receptor* ; Ag : antigène ; Ac : anticorps ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; ADN : acide désoxyribonucléique ; HLA : *human leucocyte antigen* ; NK : *natural killer*.

Tableau 1.
Critères diagnostiques d'érythroblastopénie.

Anémie et/ou chute du nombre de globules rouges de 1 %/j
Taux de réticulocytes inférieur à 1 %
Absence d'anomalie quantitative des leucocytes et plaquettes
Cellularité médullaire normale
Moins de 1 % d'érythroblastes parmi les éléments médullaires (présence occasionnelle de proérythroblastes ou d'érythroblastes basophiles jusqu'à 5 % des éléments médullaires)

nombre de récepteurs à la surface de la cellule augmente entre les stades BFU-E et CFU-E. Les CFU-E donnent ensuite naissance aux proérythroblastes.

Un proérythroblaste est programmé pour produire 32 érythroblastes orthochromatiques, réticulocytes et érythrocytes. C'est la troisième et dernière étape du développement d'un érythrocyte. Elle nécessite la présence de fer, d'acide folique et de vitamine B_{12}, en l'absence desquels la maturation est incomplète et/ou insuffisante. Le proérythroblaste se différencie d'abord en proérythroblaste basophile, puis en proérythroblaste acidophile, qui expulse son noyau et devient ainsi un réticulocyte. Les réticulocytes persistent 48 heures dans la moelle osseuse avant d'atteindre le sang périphérique.

Mécanismes pathogéniques

On différencie les mécanismes génétiques des mécanismes dysimmunitaires, qu'ils soient en lien avec l'immunité innée, non spécifique ou avec l'immunité adaptative, notamment humorale (Fig. 1).

Mécanismes génétiques

La principale cause génétique d'EB est la maladie de Diamond-Blackfan (DB). Cette affection résulte d'un défaut de maturation intrinsèque des précurseurs érythroïdes consécutif à des mutations de gènes codant des protéines ribosomiques et situés sur les chromosomes 19q13.2 et 8p23.3. Ces mutations aboutissent à une haplo-insuffisance des protéines ribosomiques. Des mutations ou des délétions de gènes codant au moins 11 protéines ribosomiques différentes ont été identifiées comme étant à l'origine de la maladie (RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS29, RPL5, RPL11, RPL26, RPL35A). La transmission héréditaire se fait sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable. Une forme rare de maladie de DB autosomique liée à l'X a été associée à une mutation du régulateur de transcription érythroïde GATA1, sans rapport apparent avec la fonction du ribosome [4]. Des mutations germinales, portant elles aussi sur des gènes de protéines ribosomiques telles que RPL3L, RPL6, RPL7L1T, RPL8, RPL13, RPL14, RPL18A et RPL31 ont également été rapportées [5]. Le cas de la protéine RPS19, dont les anomalies ont été les premières décrites et sont responsables d'environ 25 % des cas de DB, a été le plus étudié [6, 7]. Il s'agit d'une protéine ubiquitaire qui interagit avec une sérine-thréonine kinase érythrocytaire appelée PIM-1, régulée par l'EPO. Un modèle murin de maladie de DB a pu être obtenu après mutation du gène *RPS19*, confirmant l'implication de ce gène et de cette protéine dans le développement de la maladie [8].

Parmi les autres causes génétiques, mais non constitutionnelles, on trouve aussi des EB provoquées par l'inhibition de la synthèse d'acides nucléiques des précurseurs érythroïdes. Une telle inhibition survient lors d'une infection par le parvovirus B19 (PVB19), secondairement à une toxicité médicamenteuse, ou secondairement à des désordres hématologiques tels que des myélodysplasies.

Mécanismes dysimmunitaires

Des déviations du système immunitaire peuvent conduire à une EB. Elles impliquent soit une destruction cellulaire des précurseurs de la lignée érythroïde, soit une destruction des métabolites nécessaires à leur différenciation.

La cytotoxicité responsable de la destruction des précurseurs érythroïdes pourrait en partie s'expliquer par la faible densité de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I à leur surface. En effet, les cellules nommées grands lymphocytes à grains CD3- – tueuses naturelles ou *natural killer* – possèdent une fonction cytotoxique dont l'activité est régulée par des récepteurs *killer cell Ig-like receptor* (KIR) qui reconnaissent les molécules du CMH-I. Une dérégulation positive de ces lymphocytes pourrait ainsi conduire à l'EB [9]. Une deuxième hypothèse expliquant la cytotoxicité est celle d'une destruction auto-immune des précurseurs, liée soit à l'activation de lymphocytes T autoréactifs, soit à la production d'autoanticorps reconnaissant ces précurseurs. Des circonstances particulières telles que des néoplasies, des allogreffes ABO-incompatibles, des infections bactériennes ou virales conduisant à un mimétisme moléculaire, ou des modifications antigéniques induites par des médicaments pourraient provoquer une rupture de tolérance du soi et autoriser la synthèse de clones T cytotoxiques autoréactifs ou de plasmocytes sécréteurs d'autoanticorps ciblant les précurseurs érythroïdes.

Comme dans les causes carentielles d'anémie, l'appauvrissement en métabolites nécessaires à la différenciation des précurseurs érythroïdes conduit à une EB. Ainsi, la production de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-EPO peut être responsable d'EB. De tels plasmocytes, dont la synthèse résulte de l'utilisation d'EPO recombinante immunogène, produisent des anticorps qui neutralisent l'EPO. En l'absence d'EPO, la différenciation des BFU-E en CFU-E est impossible.

■ Étiologies

Érythroblastopénies congénitales

Maladie de Blackfan et Diamond

Décrite par Josephs en 1936, puis par Blackfan et Diamond en 1938, c'est la principale cause d'EB congénitale et sa prévalence européenne se situe entre quatre et sept cas par million de naissances viables [10]. Il n'y a ni sexe, ni groupe ethnique préférentiellement concerné. Comme mentionné, il s'agit d'une maladie génétique dont le mode de transmission est autosomique dominant à pénétrance variable.

Le diagnostic se fait généralement à un âge compris entre 2 et 4 mois. C'est le syndrome anémique, caractérisé chez le nourrisson par une pâleur et une dyspnée pendant l'allaitement, qui est la principale manifestation et fait évoquer ce diagnostic. La pathologie est aussi accompagnée dans 30 à 40 % des cas d'un retard de croissance et de malformations congénitales, notamment craniofaciales (syndrome de Pierre Robin et fente palatine), des membres supérieurs avec malformations des pouces, ou enfin de malformations urogénitales [11].

Biologiquement, une macrocytose, une augmentation du taux d'hémoglobine fœtale ainsi qu'une augmentation de l'EPO circulante peuvent être observées. Le dosage de l'adénosine désaminase (ADA) érythrocytaire a été proposé dans les situations de diagnostic difficile lorsque aucune mutation n'est identifiée [12]. Enzyme de dégradation du cycle des nucléotides puriques, l'ADA est présente à un taux élevé dans la maladie de BD.

Le pronostic de la maladie est spontanément favorable dans 30 % des cas, avec disparition de l'anémie. Dans les autres cas, il dépend de la réponse au traitement et des complications liées aux transfusions itératives et à la corticothérapie.

La maladie de Blackfan et Diamond est associée à un surcroît de risque de néoplasies (risque observé/suspecté : 5,4), notamment des syndromes myélodysplasiques, des leucémies aiguës, des carcinomes coliques, osseux ou gynécologiques, justifiant un suivi médical prolongé [13].

Érythroblastopénies acquises

Formes infantiles

De rares causes infantiles d'EB telles que le syndrome de Pearson [14] ou l'EB transitoire infantile [15] ou idiopathique ont été rapportées mais ne font pas l'objet de cet article.

Causes infectieuses

Parvovirus B19 (PVB19)

Le PVB19 est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) monocaténaire non enveloppé encapsulé dans une capside icosaédrique, du genre érythrovirus et de la famille des *Parvoviridae*. On lui reconnaît trois génotypes différents [16]. Le premier est B19V : c'est le génotype le plus fréquent ; il diffère des deux autres de plus de 9 % de variations génomiques. Le deuxième génotype comprend la souche LaLi et la souche A6, alors que le troisième génotype est divisé en génotype 3a pour la souche V9 et 3b pour la souche D91.1 [17].

C'est un virus pathogène exclusivement pour l'homme. Sa transmission est essentiellement respiratoire mais des cas de contamination maternofœtale ou post-transfusionnelle sont aussi possibles. De fait, les infections par le PVB19 sont épidémiques, avec une contagiosité classiquement possible pendant les 7 à 10 jours précédant l'éruption cutanée.

Son activité pathogène lytique des proérythroblastes provient de sa capacité à se lier à l'antigène P situé sur la membrane cellulaire [18]. Le virus pénètre ensuite le cytoplasme de la cellule infectée grâce à l'activité enzymatique d'une phospholipase. Consécutivement, la cellule infectée entre dans un processus de mort cellulaire.

Dans la majorité des cas, l'infection par le PVB19 est asymptomatique. Cependant, chez l'enfant, une infection par le PVB19 peut être responsable d'un mégalérythème épidémique (aussi appelé cinquième maladie) précédé par une phase prodromique caractérisée par de la fièvre, des céphalées, une rhinite et des nausées. Cet érythème commence aux joues et, après 1 à 4 jours, s'étend sous la forme d'une éruption maculopapuleuse aux racines des membres, qui s'efface généralement en une semaine. Chez les jeunes adultes, l'éruption est plus lente à disparaître et l'infection se complique plus fréquemment d'arthropathies. D'exceptionnels cas de vasculite [19] ou de myocardite [20] associées au PVB19 ont aussi été rapportés.

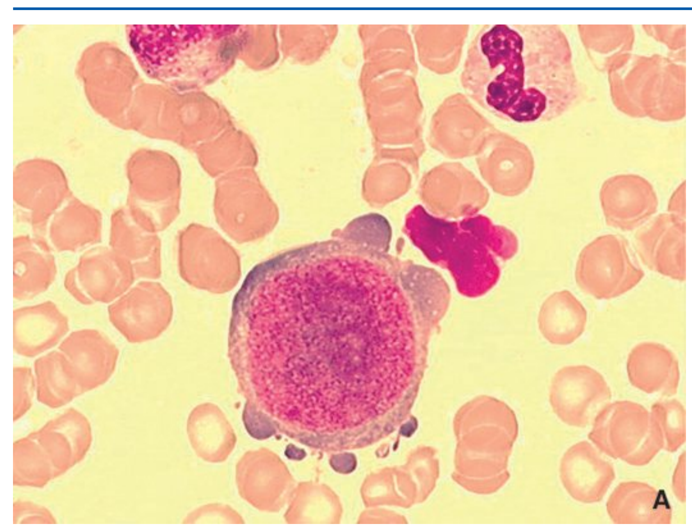
La survenue d'une EB chez l'adulte est à craindre chez les patients immunodéficients. Les receveurs d'une transplantation, notamment rénale, sont les plus exposés à ce risque et peuvent présenter plusieurs récidives de l'infection : il en a été décrit jusqu'à quatre chez un patient greffé rénal [21]. Parmi les autres sujets immunodéprimés, des cas d'infection par le PVB19 ont été rapportés au cours du syndrome de Nezelof [22], de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [23], après allogreffe de moelle osseuse [24] ou à la suite d'un traitement par des anticorps monoclonaux immunosuppresseurs tels que l'alemtuzumab [25] ou le rituximab [26].

Les autres populations à risque sont les femmes enceintes non immunisées et les patients souffrant d'anémie hémolytique chronique, en particulier de drépanocytose [27]. Chez les femmes enceintes, l'infection peut être responsable de fausses couches spontanées, de mort fœtale in utero pendant le premier trimestre ou bien d'une anémie sévère pouvant se compliquer d'anasarque fœtoplacentaire et de mort in utero [28].

Le diagnostic de l'infection par le PVB19 repose sur une suspicion clinique confirmée par une sérologie PVB19 ou par une recherche d'ADN viral, par hybridation ou par amplification en chaîne (*polymerase chain reaction* [PCR]) [29]. La présence de proérythroblastes géants sur le myélogramme est également très évocatrice de la présence du virus [30] (Fig. 2).

Autres infections

De rares cas d'EB associée à d'autres micro-organismes infectieux ont été rapportés et sont répertoriés dans le Tableau 2 [1, 23, 31–43].



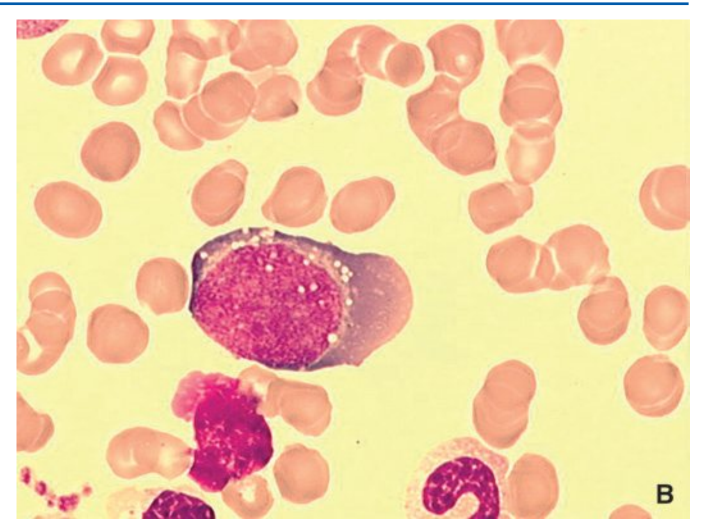


Figure 2. Proérythroblastes géants au cours d'érythroblastopénies secondaires à une infection par le parvovirus B19 (A, B). Reproduit avec l'aimable autorisation du professeur Michèle Imbert, laboratoire d'hématologie de l'hôpital Henri-Mondor, 94000 Créteil.

Tableau 2.
Étiologies infectieuses des érythroblastopénies.

Bactériennes	Virales
Bartonella quintana [31]	Cytomégalovirus [1, 34]
Legionella pneumophila [32]	Herpès virus humain 6 [35, 36]
Mycobacterium leprae [33]	Virus de l'hépatite A [37]
	Virus de l'hépatite B [38]
	Virus de l'hépatite E [39]
	Virus de l'immunodéficience humaine [23]
	Virus d'Epstein-Barr [40]
	Virus JC [41]
	Virus T-lymphotrope humain [42]
	Virus varicelle-zona [43]

Causes tumorales

L'EB peut être associée aux tumeurs et notamment aux hémopathies. L'EB a été rapportée surtout dans des hémopathies lymphoïdes : leucémie lymphoïde chronique, lymphome à grandes cellules, lymphome de la zone marginale, leucémie à grands lymphocytes T granuleux, lymphome T angio-immunoblastique, lymphome folliculaire, myélome multiple, lymphome de Hodgkin, maladie de Waldenström, etc. [44]. Il s'agit en fait d'une association rare. En effet, dans la plus grande cohorte de 185 patients atteints d'EB, seuls huit cas de lymphomes ont été identifiés [45]. Dans ce même travail, l'analyse de la littérature entre 1998 et 2007 recensait 22 cas d'association entre EB et syndrome lymphoprolifératif [45].

Selon une revue de la littérature portant sur 50 patients atteints d'EB et de syndrome myélodysplasique, l'âge médian au diagnostic était compris entre 60 et 70 ans. Il s'agissait dans la majorité des cas de dysplasies de la lignée érythroïde. Cette association concernait davantage les hommes que les femmes et elle était de mauvais pronostic, en raison d'un risque élevé de transformation aiguë [2].

Le thymome est une tumeur épithéliale du thymus, organe lymphoïde primaire dans lequel s'effectue la sélection négative des lymphocytes T. De fait, le thymome est fréquemment associé à des manifestations auto-immunes. Parmi celles-ci, la myasthénie est la plus fréquente (20–40 %) et l'EB pourrait s'associer à 2 à 5 % des cas de thymomes. Dans une série française unicentrique de 85 cas, deux cas d'EB ont été rapportés : l'un concomitant du diagnostic de thymome et le second survenant après la découverte du thymome [46].

Enfin, de rares cas d'EB associés à d'autres tumeurs solides ont aussi été rapportés.

Érythroblastopénies associées aux maladies systémiques

Des connectivites ont été associées à la survenue d'EB. Il s'agit essentiellement du lupus érythémateux systémique [47], de la polyarthrite rhumatoïde [48], du syndrome de Sjögren [49], du syndrome des antiphospholipides [50] et de la maladie de Still [51, 52]. De façon plus anecdotique, des cas d'EB ont aussi été rapportés en association avec une hépatite auto-immune [53], une maladie cœliaque [54], une myasthénie [55], une cholangite sclérosante [56], un *pyoderma gangrenosum* [57] et enfin une maladie de Castleman [58].

Érythroblastopénies iatrogènes

Érythropoïétine

L'EPO est utilisée dans le traitement des anémies secondaires à l'insuffisance rénale ou induites par les chimiothérapies. Il s'agit d'EPO recombinante et notamment d'EPO-alpha, potentiellement immunogène. En 2002, Casadevall et al. rapportaient la première série de patients atteints d'EB induite par des anticorps anti-EPO neutralisants [59] : après une phase de réponse thérapeutique à l'EPO, des patients insuffisants rénaux ont développé brutalement une anémie et une réticulocytopénie. La confirmation diagnostique d'une EB induite par des anticorps anti-EPO requiert entre autres l'exclusion des causes fréquentes d'EB, moins de 5 % de précurseurs érythroïdes médullaires et la présence d'anticorps fixant l'EPO par une méthode validée telle que la radio-immuno-précipitation [60].

Initialement, c'est l'époétine alfa recombinante Eprex® administrée par voie sous-cutanée qui avait été préférentiellement mise en cause [59, 61, 62]. Cependant, depuis une modification de la galénique, l'incidence d'EB secondaire à l'utilisation d'Eprex® a diminué. L'analyse des données du registre prospectif international européen et australien Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS) a montré que cette incidence était faible et ne différait pas statistiquement entre les trois agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étudiés, Eprex®, NeoRecormon® et Aranesp® : 35,8 pour 100 000 patients-année pour Eprex® contre 14,0 pour les deux autres ASE [63].

Allogreffe de cellules souches périphériques ABO-incompatibles

Au cours d'une allogreffe de cellules souches périphériques, il se peut que le receveur ait des isohémagglutinines anti-A et/ou anti-B qui cibleront les cellules de la lignée érythroïde du donneur, provoquant ainsi une EB. C'est par exemple le cas dans 15 à 20 % des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques ABO-incompatibles avec conditionnement non myéloablatif [64]. En l'absence de rechute de l'hémopathie initiale, c'est la persistance anormale d'une réticulocytopénie plus de deux mois après la greffe qui fait évoquer ce diagnostic. L'étude du chimérisme lymphocytaire sanguin et la recherche d'iso-hémagglutinines anti-A et/ou anti-B permettent d'étayer le diagnostic. La guérison spontanée survient en général lorsque le chimérisme est complet et que les isohémagglutinines ont disparu.

Autres médicaments



De très nombreux traitements : anti-infectieux, immunosuppresseurs, antiépileptiques, etc. ont aussi été associés à la survenue d'EB.

Érythroblastopénies rares et discutées

Enfin, des déficits nutritionnels sévères, la grossesse et l'insuffisance rénale sévère font aussi partie de la classification des EB [3] mais restent des causes discutées. En l'absence d'étiologie identifiée malgré une recherche exhaustive, on qualifie l'EB d'idiopathique.

Traitement

Maladie de Diamond-Blackfan

Dans la maladie de DB, le traitement de première intention est une corticothérapie à raison de 2 mg/kg/j, pour laquelle une réponse initiale est observée dans 80 % des cas.

En cas de corticorésistance ou de corticodépendance, le traitement de deuxième intention recommandé est la transfusion répétée de concentrés érythrocytaires avec prévention de la surcharge en fer.

De très nombreux traitements ont été proposés dans la maladie de DB : immunosuppresseurs tels que la ciclosporine [65], le tacrolimus [66], le cyclophosphamide associé au sérum antilymphocytaire [67] ; non immunosuppresseurs tels que le métoclopramide [68], l'interleukine-3 recombinante [69], l'acide valproïque [70], la leucine ou les androgènes [71] sans qu'un essai prospectif randomisé permette de démontrer leur efficacité.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est curative dans la maladie de DB mais grevée d'une lourde mortalité qui la fait réserver aux patients en échec de corticothérapie, ayant une surcharge en fer, âgés préférentiellement d'au moins 2 ans et au maximum de 5 ans, et pour lesquels un donneur apparenté human leukocyte antigen (HLA)-compatible est disponible [3].

Les perspectives thérapeutiques concernant la maladie de DB comprennent la greffe de cellules hématopoïétiques à partir du sang de cordon ombilical et la thérapie génique par l'intermédiaire du gène *RPS19* [72].

Parvovirus B19

Les infections à PVB19 survenant chez des adultes immunodéprimés relèvent de l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à doses immunomodulatrices (0,4 g/kg/j pendant 5 j ou 1 g/kg/j pendant 2 j). L'efficacité de ce traitement a été rapportée dans de petites séries rétrospectives [22, 73, 74]. Compte tenu de leur coût, il convient de limiter l'usage des IgIV aux EB associées à une infection par le PVB19 formellement démontrée [75].

Un essai thérapeutique de phase I/II évaluant l'immunogénicité et la sécurité d'un vaccin (VAI-VP705) dirigé contre les composants protéiques 1 et 2 de la capside virale est terminé depuis 2009, sans que les résultats soient encore publiés.

Thymectomie

En présence d'un thymome, la thymectomie est considérée comme la mesure de première intention. Cependant, le taux de réponse est faible, de 25 à 30 % [76], et la normalisation du taux d'hémoglobine n'est pas toujours obtenue, ce qui nécessite l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur [77].

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs [78–83]

Lorsque le traitement étiologique de l'EB n'est pas envisageable ou se montre insuffisant à obtenir une rémission hématologique, le recours aux corticoïdes ou à d'autres immunomodulateurs est nécessaire.

La corticothérapie per os (1 mg/kg/j chez l'adulte, 2 mg/kg/j chez l'enfant) permet en quelques semaines (2 à 5 semaines) l'obtention d'une réponse complète ou partielle dans 30–60 % des cas [78]. Cependant le traitement est insuffisant dans 80 % des cas pour maintenir une rémission et il est fréquemment observé une corticodépendance nécessitant l'adjonction d'un autre immunosuppresseur.

Selon les séries, la ciclosporine A a donné lieu à un taux de réponse compris entre 65 et 87 % [79, 80]. Sawada et al. ont rapporté les résultats de l'utilisation de ciclosporine A dans une cohorte rétrospective, avec une rémission transfusionnelle chez 74 % des patients, obtenue en 82 ± 200 jours, et une durée médiane avant la première rechute de 103 mois, contre 33 mois pour la corticothérapie seule [79].

En présence d'une contre-indication ou d'un échec de la corticothérapie et de la ciclosporine, le cyclophosphamide per os est l'immunosuppresseur qui a été le plus utilisé dans l'EB ; il s'est montré efficace dans 7 à 50 % des cas [78].

L'efficacité d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs tels que le rituximab, l'alemtuzumab, le sérum antilymphocytaire, le bortézomib [82] ou des perfusions d'Ig a aussi été rapportée dans l'EB.

Enfin, dans les formes réfractaires aux traitements immunosuppresseurs, l'allogreffe de moelle osseuse doit être discutée [83].

Conclusion

L'EB est une maladie rare dont la physiopathologie est complexe, associant anomalies génétiques et dysfonctionnement immunitaire. Les très nombreuses étiologies et pathologies associées imposent une évaluation multidisciplinaire exhaustive afin d'assurer une prise en charge adaptée. Le traitement de l'EB passe par le traitement de la cause dans la mesure du possible et par un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur dans la grande majorité des cas.

> *Points essentiels*
>
> - L'EB est une maladie rare définie par un déficit de l'érythropoïèse
> - Le diagnostic d'EB est suspecté devant une anémie normochrome normocytaire arégénérative et confirmé par la réalisation d'un myélogramme
> - Les mécanismes des EB associent des anomalies génétiques et un dysfonctionnement immunitaire
> - La maladie de DB est la première cause d'EB constitutionnelle
> - Parmi les EB acquises, on distingue les EB associées au PVB19, celles associées à des tumeurs, celles associées à des connectivites et enfin les causes iatrogènes
> - Le traitement des EB repose sur des perfusions d'IgIV pour l'EB associée au PVB19 et sur la corticothérapie éventuellement associée aux immunosuppresseurs pour les autres formes.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

[1] Kumar V, Gupta S, Singh S, Goyal VK, Yadav M. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;**32**:315–6.

[2] Martinaud C, Pons S, Ménard G, Gisserot O, de Jaureguiberry J-P, Brisou P. Syndromes myélodysplasiques érythroblastopéniques. *Rev Med Interne* 2011;**32**:33–8.

[3] Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008;**142**:859–76.
[4] Vlachos A, Dahl N, Dianzani I, Lipton JM. Clinical utility gene card for: Diamond-Blackfan anemia–update 2013. *Eur J Hum Genet* 2013;**21**(10).
[5] Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, et al. Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 2015;**168**:854–64.
[6] Crétien A, Proust A, Delaunay J, Rincé P, Leblanc T, Ducrocq R, et al. Genetic variants in the noncoding region of RPS19 gene in Diamond-Blackfan anemia: potential implications for phenotypic heterogeneity. *Am J Hematol* 2010;**85**:111–6.
[7] Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, Pettersson M, Willig TN, Dianzani I, et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 1999;**21**:169–75.
[8] Devlin EE, Dacosta L, Mohandas N, Elliott G, Bodine DM. A transgenic mouse model demonstrates a dominant negative effect of a point mutation in the RPS19 gene associated with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2010;**116**:2826–35.
[9] Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 2000;**111**:1010–22.
[10] Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;**686**:375–96.
[11] Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;**2011**:487–91.
[12] Fargo JH, Kratz CP, Giri N, Savage SA, Wong C, Backer K, et al. Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol* 2013;**160**:547–54.
[13] Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 2012;**119**:3815–9.
[14] Manea EM, Leverger G, Bellmann F, Stanescu PA, Mircea A, Lèbre A-S, et al. Pearson syndrome in the neonatal period: two case reports and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;**31**:947–51.
[15] van den Akker M, Dror Y, Odame I. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr* 2014;**103**:e288–94.
[16] Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J Virol* 2010;**84**:9658–65.
[17] Ekman A, Hokynar K, Kakkola L, Kantola K, Hedman L, Bondén H, et al. Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J Virol* 2007;**81**:6927–35.
[18] Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, Anderson SM, Lehman ED, McCarthy P, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994;**330**:1192–6.
[19] Viguier M, Guillevin L, Laroche L. Treatment of parvovirus B19-associated polyarteritis nodosa with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;**344**:1481–2.
[20] Pankuweit S, Lamparter S, Schoppet M, Maisch B. Parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimen. *Circulation* 2004;**109**:e179.
[21] Gosset C, Viglietti D, Hue K, Antoine C, Glotz D, Pillebout E. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients? *Transpl Infect Dis* 2012;**14**:E64–70.
[22] Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989;**321**:519–23.
[23] Morelli P, Bestetti G, Longhi E, Parravicini C, Corbellino M, Meroni L. Persistent parvovirus B19-induced anemia in an HIV-infected patient under HAART. Case report and review of literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:833–7.
[24] Karrasch M, Schmidt V, Hammer A, Hochhaus A, Rosée PL, Petersen I, et al. Chronic persistent parvovirus B19 bone marrow infection resulting in transfusion-dependent pure red cell aplasia in multiple myeloma after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation and severe graft versus host disease. *Hematology* 2016:1–6.
[25] Crowley B, Woodcock B. Red cell aplasia due to parvovirusB19 in a patient treated with alemtuzumab. *Br J Haematol* 2002;**119**:279–80.
[26] Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 2000;**96**:1184–6.
[27] Mallouh AA, Qudah A. An epidemic of aplastic crisis caused by human parvovirus B19. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:31–4.
[28] Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BA, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, et al. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;**24**:95–101.
[29] Landry ML. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr* 2016;**4**(3).
[30] Young N, Harrison M, Moore J, Mortimer P, Humphries RK. Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro. *J Clin Invest* 1984;**74**:2024–32.
[31] Lemoine M, Edet S, François A, Bessin C, Guerrot D. Glomerulonéphrite proliférative et érythroblastopénie associées à une endocardite à *Bartonella quintana*. *Nephrol Ther* 2015;**11**:569–72.
[32] Gunes G, Malkan UY, Yasar HA, Eliacik E, Haznedaroglu IC, Demiroglu H, et al. Clinicopathological associations of acquired erythroblastopenia. *Int J Clin Exp Med* 2015;**8**:22515–9.
[33] Saad ST, Lorand-Metze IG, Souza CA. Association of pure red cell aplasia and lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990;**58**:384–5.
[34] Nandan D, Jahan A, Dewan V, Singh S, Buxi G. Pure red cell aplasia in a three-months-old infant possibly secondary to cytomegalo virus infection. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;**30**(Suppl. 1):30–2.
[35] Yagasaki H, Kato M, Shimizu N, Shichino H, Chin M, Mugishima H. Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune neutropenia in a child with erythroblastopenia of childhood (TEC) caused by human herpesvirus-6 (HHV-6). *Ann Hematol* 2011;**90**:851–2.
[36] Penchansky L, Jordan JA. Transient erythroblastopenia of childhood associated with human herpesvirus type 6, variant B. *Am J Clin Pathol* 1997;**108**:127–32.
[37] Lim PS, Kim IH, Kim SH, Lee SO, Kim SW. A case of severe acute hepatitis a complicated with pure red cell aplasia. *Korean J Gastroenterol* 2012;**60**:177–81.
[38] Sreedharanunni S, Sachdeva MU, Radotra B, Prabhakaran A, Prakash G. Primary cutaneous T cell lymphoma with bone marrow infiltration and erythroblastopenia–a rare association. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014;**7**:99–101.
[39] Li C, Wang HF. Hepatitis E virus-related acute liver failure associated with pure red cell aplasia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;**10**:557–8.
[40] Xu LH, Fang JP, Weng WJ, Huang K, Guo HX, Liu Y, et al. Pure red cell aplasia associated with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in seven cases of Chinese children. *Hematology* 2013;**18**:56–9.
[41] Chihara D, Takeoka T, Shirase T, Kishimoto W, Arimoto-Miyamoto K, Tsuji M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in myelodysplastic syndrome involving pure red cell aplasia. *Intern Med* 2010;**49**:2347–52.
[42] Burdach S, Levitt L, Wahn V, Göbel U. Lymphokin-vermittelte Suppression der Erythropoese durch normale T-Lymphozyten und bei Retrovirus-assoziierter lymphoproliferativer Erkrankung. *Onkologie* 1989;**12**:116–9.
[43] Matsunaga T, Kurosawa H, Tsuboi T, Kumazaki H, Sato Y, Sugita K, et al. Recurrent erythroblastopenia associated with Varicella zoster virus infection in an infant. *Pediatr Int* 2003;**45**:355–8.
[44] Vlachaki E, Diamantidis MD, Klonizakis P, Haralambidou-Vranitsa S, Ioannidou-Papagiannaki E, Klonizakis I. Pure red cell aplasia and lymphoproliferative disorders: an infrequent association. *ScientificWorldJournal* 2012;**2012**:475313.
[45] Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Kawano F, Kimura A, Watanabe T, et al. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol* 2009;**84**:144–8.
[46] Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2016;**15**:82–92.
[47] Marmont AM, Bacigalupo A, Gualandi F, Bregante S, van Lint MT, Geroldi S. Systemic lupus erythematosus complicated with thymoma and pure red cell aplasia (PCRA). CR of both complications following thymectomy and allogeneic haematopoietic SCT (HSCT), but persistence of antinuclear antibodies (ANA). *Bone Marrow Transplant* 2014;**49**:982–3.
[48] Parida PK, Shukla SN, Talati SS, Parikh SK. Acquired pure red cell aplasia in a patient of rheumatoid arthritis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;**30**(Suppl. 1):255–7.
[49] Komaru Y, Higuchi T, Koyamada R, Haji Y, Okada M, Kamesaki T, et al. Primary Sjögren syndrome presenting with hemolytic anemia and pure red cell aplasia following delivery due to Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia and hemophagocytosis. *Intern Med* 2013;**52**:2343–6.
[50] Caldas CA, de Carvalho JF. Pure red cell aplasia and primary antiphospholipid syndrome: a unique association. *Rheumatol Int* 2012;**32**:1363–5.

[51] Moussa M, Hassan MF. Newly diagnosed adult-onset Still's disease with pure red cell aplasia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2014;**290**:195–8.
[52] Robillard N, Nguyen PV, Wistaff R, Laskine M. Pure red cell aplasia with adult onset Still's disease. *Case Rep Med* 2013;**2013**:308342.
[53] Sato A, Sano F, Ishii T, Adachi K, Negishi R, Matsumoto N, et al. Pure red cell aplasia associated with autoimmune hepatitis successfully treated with cyclosporine A. *Clin J Gastroenterol* 2014;**7**:74–8.
[54] Bridoux-Henno L, Dabadie A, Briard D, Bahon-Riedinger I, Jouan H, Le Gall E. A case of celiac disease presenting with autoimmune hepatitis and erythroblastopenia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;**33**:616–9.
[55] Balikar R, Redkar NN, Patil MA, Pawar S. Myasthenia gravis and pure red cell aplasia: a rare association. *BMJ Case Rep* 2013;**2013**, bcr2012008224.
[56] Kawano Y, Katayama Y, Okamura A, Shimoyama M, Ku Y, Matsui T. Pure red cell aplasia with primary sclerosing cholangitis. *Int J Hematol* 2008;**88**:599–601.
[57] Balasubramanian S, Kaarthigeyan K, Rajkumar J, Ramkumar R. Pyoderma gangrenosum with pure red cell aplasia. *Indian Pediatr* 2010;**47**:529–31.
[58] Hattori K, Irie S, Isobe Y, Wakiya M, Matsumoto T, Suda K, et al. Multicentric Castleman's disease associated with renal amyloidosis and pure red cell aplasia. *Ann Hematol* 1998;**77**:179–81.
[59] Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;**346**:469–75.
[60] Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J, Messner H, Pallister C, Parker-Williams J, et al. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Eur J Haematol* 2004;**73**:389–96.
[61] Chow KM, Szeto CC, Li PK. Intravenous versus subcutaneous EPO: anything to do with pure red cell aplasia complication. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:266–7 [author reply 267].
[62] Patients develop immune reaction to Eprex. *Nephrol News Issues* 2002; **16**:9–10.
[63] Macdougall IC, Casadevall N, Locatelli F, Combe C, London GM, Di Paolo S, et al. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS). *Nephrol Dial Transplant* 2015;**30**:451–60.
[64] Worel N, Greinix HT, Schneider B, Kurz M, Rabitsch W, Knöbl P, et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000;**40**:543–50.
[65] Alessandri AJ, Rogers PC, Wadsworth LD, Davis JH. Diamond-blackfan anemia and cyclosporine therapy revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;**22**:176–9.
[66] Akiyama M, Yanagisawa T, Yuza Y, Yokoi K, Ariga M, Fujisawa K, et al. Successful treatment of Diamond-Blackfan anemia with metoclopramide. *Am J Hematol* 2005;**78**:295–8.
[67] Marmont AM, Cerri R, Lercari G, Van Lint MT, Bacigalupo A, Risso M. Positive direct antiglobulin tests and heteroimmune hemolysis in patients with severe aplastic anemia and pure red cell anemia treated with antilymphocytic globulin. *Acta Haematol* 1985;**74**:14–8.
[68] Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F, Brown DL, Buchanan GR, Johnson CA, et al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood* 2002;**100**:2687–91.
[69] Ball SE, Tchernia G, Wranne L, Bastion Y, Bekassy NA, Bordigoni P, et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anaemia? Results of a European multicentre study. *Br J Haematol* 1995;**91**:313–8.
[70] Jabr FI, Aoun E, Azar C, Taher A. Diamond-Blackfan anemia responding to valproic acid. *Blood* 2004;**104**:3415.
[71] Klinowska W, Morawska Z, Jagodzińska M. Present-day views on the mechanism of androgen activity in the treatment of congenital hypoplastic anemia of the Blackfan-Diamond type. *Pediatr Pol* 1976;**51**:575–8.
[72] Jaako P, Debnath S, Olsson K, Modlich U, Rothe M, Schambach A, et al. Gene therapy cures the anemia and lethal bone marrow failure in a mouse model of RPS19-deficient Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2014;**99**:1792–8.
[73] Geetha D, Zachary JB, Baldado HM, Kronz JD, Kraus ES. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: a case report and review of literature. *Clin Transplant* 2000;**14**:586–91.
[74] Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, Pestre V, Legendre C, Hermine O, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:968–77.
[75] Mouthon L, Michel M, Gandré C, Montagnier-Petrissans C, Chevreul K. Costs of intravenous immunoglobulin therapy in patients with unconfirmed parvovirus B19 pure red cell aplasia. *Clin Infect Dis* 2015;**60**:488.
[76] Zeok JV, Todd EP, Dillon M, DeSimone P, Utley JR. The role of thymectomy in red cell aplasia. *Ann Thorac Surg* 1979;**28**:257–60.
[77] Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol* 2006;**135**:405–7.
[78] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol* 2008;**142**:505–14.
[79] Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica* 2007;**92**:1021–8.
[80] Means RT, Dessypris EN, Krantz SB. Treatment of refractory pure red cell aplasia with cyclosporine A: disappearance of IgG inhibitor associated with clinical response. *Br J Haematol* 1991;**78**:114–9.
[81] Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol* 1997;**59**:199–205.
[82] Khan F, Linden MA, Zantek ND, Vercellotti GM. Subcutaneous bortezomib is highly effective for pure red cell aplasia after ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 2014;**24**:187–8.
[83] de Vetten MP, van Gelder M, de Greef GE. Recovery of erythropoiesis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukaemia-associated pure red cell aplasia. *Bone Marrow Transplant* 2001;**27**:771–3.

B. Chaigne.
L. Mouthon (luc.mouthon@cch.aphp.fr).
Service de médecine interne, Centre de référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique, Faculté de médecine, Université Paris Descartes, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
Institut Cochin, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) U1016, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Unité mixte de recherche (UMR) 8104, Université Paris Descartes, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chaigne B, Mouthon L. Érythroblastopénies de l'adulte. EMC - Hématologie 2017;12(1):1-7 [Article 13-006-E-10].



13-006-D-12

Syndromes thalassémiques

M. de Montalembert, J.-A. Ribeil

Les syndromes thalassémiques sont un groupe très hétérogène de maladies génétiques, de transmission autosomique récessive, caractérisées par l'insuffisance de production d'une chaîne de globine : chaînes α pour les α-thalassémies, chaînes β pour les β-thalassémies. C'est le déséquilibre du ratio α/non α qui génère la maladie, car les chaînes célibataires altèrent la membrane érythrocytaire, ce qui provoque une hémolyse, et accélère l'apoptose. La sévérité clinique et biologique de l'anémie est très variable selon la profondeur du déséquilibre du ratio chaînes α/chaînes non α. Les thalassémies α sont plus fréquentes en Asie. La délétion d'un ou de deux gènes α est asymptomatique ; elle est évoquée devant une microcytose sans carence en fer ni β-thalassémie. La délétion de trois gènes α entraîne une hémoglobinose H, où la production d'hémoglobine est généralement de 6 à 10 g/dl. La délétion de quatre gènes α est létale. Les thalassémies β sont très fréquentes dans le Bassin méditerranéen et en Asie. Les β-thalassémies hétérozygotes sont évoquées devant une élévation du taux d'hémoglobine A_2. Elles sont asymptomatiques mais justifient un conseil génétique avant une conception. Les thalassémies β homozygotes peuvent être intermédiaires (la production d'hémoglobine est généralement de 6 à 10 g/dl) ou majeures, et exiger dans ce dernier cas des transfusions mensuelles. Le pronostic des thalassémies majeures a été spectaculairement amélioré par la mise au point de régimes transfusionnels réguliers et la mise à disposition d'une chélation efficace du fer.

Mots-clés : Thalassémie ; Anémie ; Érythroblastose ; Apoptose ; Surcharge en fer ; Greffe de progéniteurs hématopoïétiques ; Thérapie génique

Plan

Introduction

Les syndromes thalassémiques et drépanocytaires majeurs sont les maladies les plus fréquentes au monde [1, 2]. On estime à 1,67 % la prévalence des α- et β-thalassémies hétérozygotes, et à 60 000 le nombre de nouveau-nés sévèrement atteints par an [2]. Les syndromes thalassémiques se transmettent le plus souvent sur un mode autosomique récessif et ont pour conséquence un déficit quantitatif de production d'une ou plusieurs chaînes de globine. Selon la chaîne insuffisamment synthétisée, on distingue les α-, β-, δ-, δβ-, γδβ-thalassémies.

La première description de la β-thalassémie a été faite par le docteur Thomas Cooley en 1925. Plus de 200 mutations génétiques ont été rapportées. Elles ont pour conséquence une absence ou une diminution de la production de la chaîne β de l'hémoglobine (β-globine), empêchant la formation de l'hémoglobine A, qui représente normalement plus de 95 % de l'hémoglobine quelques mois après la naissance. Le grand nombre de ces mutations explique un large spectre phénotypique et une très grande hétérogénéité clinique qui vont d'une anémie modérée (β-thalassémie intermédiaire) jusqu'à la forme classique d'anémie sévère nécessitant pour vivre des transfusions régulières (β-thalassémie majeure, également appelée anémie de Cooley). La définition du type de thalassémie est clinique. Certains patients présentant une thalassémie intermédiaire peuvent au cours de leur vie changer de phénotype et nécessiter des transfusions régulières, et donc présenter une thalassémie majeure.

Ces dernières années, une nouvelle classification des syndromes thalassémiques a été proposée, fondée sur l'importance des besoins transfusionnels. On distingue d'un côté les patients qui ont un besoin vital d'être transfusés tous les mois environ, et de l'autre les patients qui ont des besoins transfusionnels modestes ou irréguliers. On qualifie cette dernière catégorie de

Volume 12 > n°1 > février 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(16)68187-6

syndromes de « *non-transfusion-dependent-thalassemias* » (NTDT) ou thalassémies non transfusodépendantes (TNTD). Les TNTD regroupent les β-thalassémies intermédiaires, les E/β-thalassémies modérées, les α-thalassémies intermédiaires (cf. infra) [3].

■ Physiopathologie des thalassémies

Bêtathalassémies

L'érythropoïèse est le processus permettant la production de globules rouges matures ou érythrocytes. L'érythropoïèse est caractérisée par l'engagement d'une cellule souche hématopoïétique multipotente à l'origine de tous les éléments du sang vers un progéniteur érythroïde qui, en se différenciant, va diminuer ses capacités de prolifération et aboutir à la formation d'érythrocytes. La production de globules rouges représente le plus haut rendement du système hématopoïétique, avec un taux de production estimé à 200 milliards d'érythrocytes par jour. Ce processus est finement régulé par l'effet combiné du microenvironnement, de facteurs de croissance qui permettent la survie, la prolifération et/ou la différenciation des progéniteurs érythroïdes, et de facteurs de transcription qui régulent la transcription des gènes impliqués dans l'acquisition du phénotype érythroïde. La durée de vie des globules rouges, d'environ 120 jours, implique une régulation fine et précise de leur production, afin de maintenir l'homéostasie du système. En cas de besoins accrus, l'érythropoïèse peut s'adapter et produire sept à huit fois plus d'érythrocytes.

Chaque molécule d'hémoglobine adulte normale A (HbA) est un tétramère constitué de deux paires de chaînes de globine, identiques deux à deux, $\alpha_2\beta_2$, qui interagissent dans l'espace pour former une structure quaternaire globuleuse. Le ratio de production des chaînes α/β de globine est normalement presque équilibré à 1 à 1,05, avec un léger excès physiologique de chaînes α [4]. Les patients thalassémiques souffrent d'une anémie résultant d'une durée de vie des globules rouges raccourcie par hémolyse et d'une mort prématurée des érythroblastes dans la moelle osseuse (érythropoïèse inefficace).

Les mécanismes physiopathologiques des thalassémies sont mieux décrits dans les β-thalassémies. L'érythropoïèse inefficace y joue un rôle central. Les différentes mutations sur le chromosome 11 ont comme conséquence commune un déséquilibre du ratio de production α/β-globines, avec un excès et une accumulation de chaînes α libres pouvant former des agrégats hautement toxiques pour les érythroblastes de la moelle osseuse. Cet excès de chaînes toxiques aboutit à une érythropoïèse terminale inefficace associant une accélération de la différenciation et un arrêt de maturation, associés à une apoptose augmentée au stade de l'érythroblaste polychromatophile [5–7]. Le ratio α/non α est mieux corrélé avec la sévérité des β-thalassémies que la mutation en cause [1, 8, 9].

Le mécanisme de mort des précurseurs érythroblastiques β-thalassémiques a été identifié dans les années 1990. L'hypothèse principale est qu'au stade polychromatophile, là où la concentration en chaînes de globine augmente le plus fortement, les chaînes d'α-globine libres qui, non associées en paires, sont très instables, ont tendance à s'auto-oxyder, se dénaturent, et forment des hémichromes. Ces hémichromes, que l'on peut identifier sous la forme de corps de Heinz par la coloration du cristal violet, génèrent des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). L'hypothèse que les ROS, en endommageant les composants cellulaires des érythroblastes, induisent leur apoptose et diminuent leur durée de vie via une clairance prématurée par hémolyse [10], n'a toutefois jamais été démontrée formellement dans les cellules érythroïdes humaines. La surcharge martiale secondaire aux transfusions ou à l'hyperabsorption digestive de fer réactionnelle à l'érythropoïèse inefficace accroît la quantité de fer libre dans l'organisme [11–15], ce qui participe également à la production de ROS. Des stratégies visant à diminuer la formation d'agrégats de chaînes α toxiques sont en cours de développement, soit par adjonction d'hepcidine normalisant l'absorption digestive de fer, soit par des perfusions de transferrine limitant l'accès au fer des érythroblastes [16].

Les hémichromes interagissent avec les protéines de membranes érythrocytaires : bande 3, protéine 4.1 et spectrine, et avec d'autres organites cellulaires, ce qui désorganiserait le cytosquelette et altérerait les propriétés de stabilité, d'hydratation et de déformabilité de la membrane du globule rouge. Leur plasticité n'étant plus suffisante pour circuler dans les microvaisseaux et franchir les sinus du système réticuloendothélial, les globules rouges sont hémolysés [17–21]. Également, l'α-globine libre toxique copolymérise avec les molécules de bande 3 et crée un néoantigène qui peut lier des immunoglobulines G (IgG) et le complément, et être ensuite reconnu par les macrophages, qui élimineront les globules rouges ainsi ciblés.

L'expression de différentes protéines chaperonnes au cours de l'érythropoïèse a été mise en évidence récemment. Les protéines chaperonnes forment une famille de protéines qui exercent des fonctions essentielles à la vie cellulaire et, plus encore, à la survie lors de stress, qu'ils soient physiques, chimiques ou métaboliques [22].

Deux protéines chaperonnes, l'*α-hemoglobin-stabilizing protein* (AHSP) et la *heat shock protein 70* (HSP70), auraient un rôle dans la physiopathologie des β-thalassémies. L'AHSP a été décrite comme une protéine chaperonne spécifique des chaînes d'α-globine [23] qui les stabilise [23, 24] et diminue la production de ROS [10]. Cependant, bien que chez les souris β-thalassémiques intermédiaires l'inhibition de synthèse de l'AHSP aggrave l'anémie [10], les variations d'expression d'AHSP chez l'homme sont fréquentes [25] et le rôle de l'AHSP dans la physiopathologie de la β-thalassémie humaine n'est pas démontré [4].

L'HSP70 a été décrite comme ayant un rôle essentiel au cours de la maturation érythroïde terminale en protégeant le facteur de transcription érythroïde majeur GATA-1 de l'activation des caspases dans le noyau des érythroblastes à partir du stade basophile [26]. On a ensuite mis en évidence, dans un système de culture in vitro d'érythroblastes et dans la moelle osseuse de patients thalassémiques majeurs, que les agrégats d'α-globine cytoplasmiques détournent HSP70 de son rôle de protection de GATA-1 dans le noyau. Cet effet protecteur est à son maximum au stade polychromatophile où coïncident l'hémoglobinisation maximale et le pic d'activation des caspases, et qui correspond précisément au stade où survient l'apoptose des érythroblastes au cours de l'érythropoïèse inefficace des patients β-thalassémiques. Le rétablissement de l'expression d'HSP70 nucléaire dans ces érythroblastes thalassémiques a permis de diminuer l'apoptose et de rétablir la maturation terminale [27].

Par ailleurs, il est également observé une augmentation en nombre et en activation des macrophages médullaires ayant un rôle de phagocytose des globules rouges et des érythroblastes exprimant les phosphatidylsérines membranaires (marqueur d'apoptose). Cette phagocytose est environ deux fois plus importante que chez des sujets sains [6, 28, 29].

Des cytokines inflammatoires (*tumor necrosis factor* [TNF]-α, *transforming growth factor* [TGF]-β) seraient augmentées chez les patients β-thalassémiques, ce qui traduit un état inflammatoire chronique (systémique et/ou intraosseux) [30–35]. Elles pourraient jouer un rôle négatif sur l'érythropoïèse des β-thalassémies, par analogie avec ce qui est décrit dans les anémies inflammatoires chroniques.

Il a récemment été montré qu'il existait chez des patients β-thalassémiques majeurs une élévation sérique du *growth differentiation factor 11* (GDF-11), qui fait également partie de la famille des TGF-β. Le GDF-11 est synthétisé par les érythroblastes. Son accumulation paradoxale a comme conséquence dans les érythroblastes immatures une dérégulation de l'apoptose physiologique passant par la voie des récepteurs de mort participant à l'équilibre de l'érythropoïèse, et dans les érythroblastes matures une accentuation du stress oxydatif via les ROS et les agrégats de chaînes α toxiques [36].

Pour compléter ce cercle vicieux tendant à l'érythropoïèse inefficace, la réponse réactionnelle d'érythropoïétine en réponse à l'anémie est altérée chez les patients β-thalassémiques si on la compare, à concentration d'hémoglobine égale, à celle des patients avec aplasie médullaire ou avec déficit en fer [37].

Tableau 1.
Principaux syndromes α-thalassémiques : relation entre le génotype et le phénotype.

Nombre de gènes délétés	Dénomination génotypique	Dénomination phénotypique	Retentissement clinique	Biologie	Répartition
1	-α/αα	α-thalassémie de type 2	Silencieuse	Nouveau-né : 1–2 % Hb Bart's (γ_4) Adulte : HbA_1 : 98 % ; HbA_2 : 2 % Hémogramme normal	
2	–/αα α^0- hétérozygote	α-thalassémie de type 1	Absent ou mineur	Nouveau-né : 5–10 % Hb Bart's (γ4) Adulte : HbA_1 : 98 % ; HbA_2 : 1–2 % Microcytose (70 ± 5 fL) ; hypochromie	Asie, Méditerranée
	-α/-α α+- homozygote	α-thalassémie de type 1	Absent ou mineur		Afrique, Antilles
3	Hémoglobinose H délétionnelle –/-α	α-thalassémie majeure	Très variable en fonction de la nature génétique de la maladie Anémie hémolytique microcytaire hypochrome	Nouveau-né : Hb Bart's (γ4) 10–30 % ; HbH (β_4) 10–30 % Adulte : HbH (β_4) ; 1–30 % ; HbA_1 : 70 % ; HbA_2 3–6 %	Asie du Sud-Est, Chine, Moyen-Orient, Méditerranée Afrique, Antilles : rare
	Hémoglobine H non délétionnelle Par exemple : $–/\alpha^{Constant\ Spring}$		Atteinte clinique sévère		
4	–/–	Hydrops fetalis	Mort in utero ou à la période néonatale	Hb Bart (γ4) 80–90 % HbH (β_4) ≈10 % Hb Portland ≈10 %	Cause de 25 % environ des décès périnatals dans le Sud-Est asiatique

Hb : hémoglobine.

La surcharge martiale systémique induit, chez les patients β-thalassémiques majeurs, de nombreux problèmes endocriniens (hypogonadisme, insuffisance corticotrope, hypothyroïdie) qui peuvent contribuer à l'anémie s'ils ne sont pas correctement substitués [38].

Un déficit en acide folique et parfois même en vitamine B_{12} peut être observé chez les patients β-thalassémiques du fait d'une consommation accrue des folates par l'hyperérythropoïèse. De ce fait, une supplémentation en folates est recommandée tout comme dans la drépanocytose [39].

L'érythropoïèse terminale inefficace a comme conséquence une tentative de compensation avec une hyperérythropoïèse primitive. L'inflation érythroïde dans les espaces médullaires est responsable des déformations osseuses caractéristiques des syndromes thalassémiques.

Deux importants modulateurs de la gravité phénotypique des patients β-thalassémiques ont été mis en évidence. Premièrement, l'association d'une α-thalassémie provoque une diminution de la production de chaînes α libres, avec par conséquence un phénotype moins sévère. Deuxièmement, l'association de la β-thalassémie à une production de chaînes fœtales d'γ-globine augmentées chez l'adulte permet la formation d'hémoglobine fœtale (α2γ2), rapprochant le ratio chaînes α/chaînes non α de la normale, ce qui diminue l'anémie. L'hyperexpression d'hémoglobine fœtale peut être secondaire à des mutations des séquences de régulation négative de l'expression postnatale de chaînes de γ-globine, aboutissant à une persistance héréditaire d'hémoglobine fœtale. D'autres voies ont été décrites impliquant BCL-11, qui agit comme un répresseur de production des chaînes γ, et HBS1L-MYB, impliqué dans la régulation du facteur de transcription MYB. Leur dérégulation libère la production de γ-globine et représente des pistes thérapeutiques éventuelles actuellement en cours d'exploration.

Alphathalassémies

Les mécanismes physiopathologiques des α-thalassémies sont moins bien décrits que ceux des β-thalassémies. L'hémoglobinose H correspond au fait d'avoir un seul gène α fonctionnel sur les quatre normalement présents, ce qui aboutit à un excès de chaînes β libres qui forment des tétramères de chaînes β4. Du fait d'une très forte affinité pour l'oxygène, cette hémoglobine H n'est pas fonctionnelle, est instable et précipite dans les érythrocytes, ce qui conduit à leur hémolyse [7, 40–45]. La splénectomie double et normalise quasiment la durée de vie des globules rouges des patients atteints d'hémoglobinose H [40]. L'hémolyse périphérique semble ainsi être aussi responsable que l'érythropoïèse inefficace [7, 40]. L'excès de chaînes β libres précipite dans les érythroblastes [46, 47] et induirait un excès d'apoptose et une érythropoïèse inefficace, mais ce processus est moins marqué que dans les β-thalassémies [7]. Dans les thalassémies HbH/Constant Spring (CS), on observe des inclusions faites de dépôts de globine α^{cs} en plus des agrégats d'HbH oxydés. Cette accumulation de dépôts rend la membrane des globules rouges rigide et accentue encore l'hémolyse [7, 48, 49].

De façon surprenante, les patients atteints d'une thalassémie Hb CS/CS ont une anémie hémolytique plus modérée, mais l'accumulation progressive au cours de la différenciation érythroblastique de chaînes α^{cs}, en plus de l'excès de β-globines, causerait une érythropoïèse inefficace, à l'instar de l'agrégation des chaînes α dans les β-thalassémies. Ces données ont été confirmées par l'étude de l'apoptose des érythroblastes intramédullaires dans ces différentes formes d'α-thalassémies [7], objectivant aussi que la part de l'érythropoïèse inefficace semble être progressivement croissante des hémoglobinoses H aux HbH/CS, jusqu'aux homozygotes Cs/Cs.

■ Syndromes α-thalassémiques

Les défauts moléculaires en cause étant détaillés ailleurs, nous rappelons seulement ici que les α-thalassémies sont le plus souvent la conséquence de la délétion d'un ou plusieurs gènes α.

Épidémiologie

Les α-thalassémies sont particulièrement fréquentes en Asie du Sud-Est et en Chine. Leur prévalence est de 3–5 % à Hong Kong et peut atteindre 30–40 % en Thaïlande et au Laos [50]. Elles sont aussi fréquentes en Afrique, surtout équatoriale, moins présentes en Afrique du Nord et australe (fréquences géniques observées entre 0,06 et 0,41) [51].

Manifestations cliniques et biologiques

Il existe chez le sujet normal deux gènes α (α_1 et α_2) sur chaque chromosome 16, donc quatre gènes α fonctionnels. Il existe donc quatre tableaux selon l'inactivation d'un, deux, trois ou quatre gènes α (Tableau 1). Les anomalies géniques impliquant α_2 sont plus sévères que celles impliquant α_1, car le gène α_2 produit

deux à trois fois plus d'acide ribonucléique (ARN) messager de globine que le gène α_1. À la différence des β-thalassémies, les α-thalassémies sont plus souvent liées à une délétion qu'à une mutation.

Les α-thalassémies les plus fréquentes n'altèrent qu'un gène α et ne sont responsables d'aucune manifestation : ce sont les α^+-thalassémies hétérozygotes (-α/αα), dites α-thalassémies de type 2 ou silencieuses. Biologiquement, il existe à la période néonatale un taux très modérément augmenté (1 %-2 %) d'hémoglobine Bart's (Hb Bart's, tétramère γ_4). L'hémogramme est normal dans 50 % des cas, ou peut montrer une hypochromie et une microcytose modérées. Le diagnostic peut être fait par biologie moléculaire.

L'inactivation de deux gènes α est responsable des différentes formes d' α-thalassémies de type 1. Il peut s'agir de deux gènes α en cis sur le même chromosome (- -/αα, α^0-thalassémie hétérozygote), ou en trans sur chaque chromosome (-a/-α, α^+-thalassémie homozygote). L'α^0-thalassémie hétérozygote est fréquente chez les Asiatiques et les Méditerranéens et quasi absente chez les sujets noirs africains ou antillais, qui ont fréquemment des formes α^+. Il n'y a pas de conséquence clinique. Biologiquement, les nouveau-nés ont un taux plus élevé d'Hb Bart's (5–10 %). À l'âge adulte, l'hémogramme révèle une microcytose (70 ± 5 fL), une hypochromie, un taux normal ou un peu bas d'hémoglobine A_2 (HbA_2) et un taux normal d'hémoglobine F (HbF). Le diagnostic peut être confirmé par l'étude de la synthèse des chaînes in vitro, ou par l'étude du génome α en biologie moléculaire.

La délétion de trois gènes α sur le chromosome 16 est responsable d'une hémoglobinose H dite « délétionnelle » (- - / - α). C'est la forme la plus fréquente d'hémoglobinose H. Les chaînes non α en excès s'apparient, sous forme d'Hb Bart's à la naissance et de tétramères β_4 (hémoglobine H) au fur et à mesure que les chaînes β se substituent aux chaînes γ. Cette affection atteint surtout les patients orientaux ou méditerranéens, exceptionnellement les sujets noirs, africains ou antillais.

Plus rarement, l'hémoglobinose H est causée par la délétion des deux gènes de l' α-globine sur un chromosome 16 associée à une mutation α sur l'autre. Ces formes délétionnelles/non délétionnelles sont habituellement caractérisées par des symptômes plus importants et par une anémie plus profonde, pouvant nécessiter des transfusions. Par exemple, les sujets qui ont à la fois une α-thalassémie de type 1 et une hétérozygotie de type CS (mutation intéressant le gène α_2) sont atteints d'une forme grave d'hémoglobinose H, en raison d'une rigidité particulière de la membrane érythrocytaire. Outre la mutation CS, les mutations Paksé, Quong Szé, ou Suan Dok associées sur l'autre chromosome 16 à une délétion α peuvent entraîner des hémoglobinoses H en règle sévères [52].

Enfin, des formes particulières d'hémoglobinose H ont été décrites chez des patients d'Europe du Nord ayant un retard mental. Baptisés *alpha-thalassemia retardation* (ATR), ces syndromes sont liés à une délétion télomérique étendue du bras court du chromosome 16 (ATR-16) ou à des mutations au locus q13.3 du chromosome X (ATR-X) [53, 54].

Biologiquement, il existe une anémie hémolytique microcytaire hypochrome d'intensité variable (6 à 10 g/dl). Les hématies incubées 1 heure à 37 °C en présence de bleu de crésyl brillant à 1 % prennent un aspect muriforme : elles sont ponctuées de petits précipités en motte, les corps de Heinz, qui sont formés de tétramères β. L'électrophorèse montre la présence de 1 % à 30 % d'HbH et de 10 % à 30 % d'hémoglobine Bart's à la naissance.

Les patients atteints d'une forme modérée d'hémoglobinose H étaient jusqu'à ces dernières années classés comme des « thalassémiques intermédiaires », car ils ont une production résiduelle spontanée d'hémoglobine et des besoins transfusionnels faibles ou occasionnels. On les range aujourd'hui dans la catégorie des TNTD.

L'expression clinique de l'hémoglobinose H est très variable en fonction du génotype responsable [55]. Certains patients sont quasiment asymptomatiques. D'autres expriment le tableau d'une anémie hémolytique modérée (pâleur, ictère, hépato-splénomégalie, modifications squelettiques modérées). Les lithiases biliaires sont fréquentes. Une aggravation de l'anémie peut être secondaire à une grossesse, à une infection aiguë ou à la prise de médicaments oxydants (les mêmes que ceux qui induisent une hémolyse en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]). Une aggravation des besoins transfusionnels traduit parfois un hypersplénisme pour lequel une splénectomie pourra se discuter. Dans une minorité de cas, enfin, il existe une anémie plus sévère, responsable de modifications osseuses thalassémiques marquées et requérant des transfusions répétées. Les thalassémies délétionnelles/non délétionnelles sont en règle les plus sévères. Le Tableau 1 reprend les corrélations génotypes/phénotypes des α-thalassémies, et le Tableau 2 compare les principales différences entre les hémoglobinoses H combinant deux délétions et celles associant une délétion et une mutation CS [56].

À long terme, on a observé plus récemment que les patients atteints d'hémoglobinose H, à l'instar des autres patients atteints de TNTD, avaient un risque accru de maladie thromboembolique, d'hypertension artérielle pulmonaire, de tumeurs hématopoïétiques extramédullaires, d'ulcères de jambe [57]. Des transfusions régulières sont souvent proposées pour traiter ces complications. Par ailleurs, tous les patients relèvent d'une supplémentation régulière en acide folique. Le Tableau 3 reprend les principales indications transfusionnelles chez les patients atteints de TNTD, et donc la très grande majorité des patients atteints d'hémoglobinose H. La splénectomie augmente chez ces patients

Tableau 2.
Manifestations cliniques de l'hémoglobinose H.

Manifestations cliniques	Hémoglobinose H délétionnelle	Hémoglobinose H délétionnelle/ Constant Spring
Hémoglobine (g/dl)	8,5 [6,9–10,7]	7,2 [3,8–8,7]
VGM (fL)	54 [46–76]	65,2 [48,7–80,7]
CCMH (pg)	16,6 [14,3–24,7]	18,6 [14,8–24,8]
Réticulocytose augmentée	+	++
Âge à la 1re transfusion (ans)	11 ± 5,5	1,5 ± 2,1
Antécédent de transfusions (%)	3–29	24–80
Splénomégalie	+	+++
Lithiase biliaire+	+	++
Retard de croissance	Rare	Fréquent
Ostéoporose	Rare	Fréquente

VGM : volume globulaire moyen ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Tableau 3.
Indications transfusionnelles chez les patients atteints de syndrome thalassémique non transfusodépendants (d'après [52]).

Transfusions occasionnelles	Programmes transfusionnels prolongés mais pas définitifs a priori	Programmes transfusionnels préventifs/curatifs d'une complication
Grossesse	Hypersplénisme (aggravation de l'anémie et augmentation de la splénomégalie)	Maladie thrombotique ou accident vasculaire cérébral
Chirurgie	Retard de croissance	Hypertension artérielle pulmonaire avec ou sans insuffisance cardiaque
Infections	Difficultés scolaires	Tumeurs hématopoïétiques extramédullaires
	Intolérance à l'effort	Ulcères de jambe
	Retard pubertaire	
	Anomalies osseuses	
	Crises hémolytiques fréquentes	
	Altération de la qualité de vie	

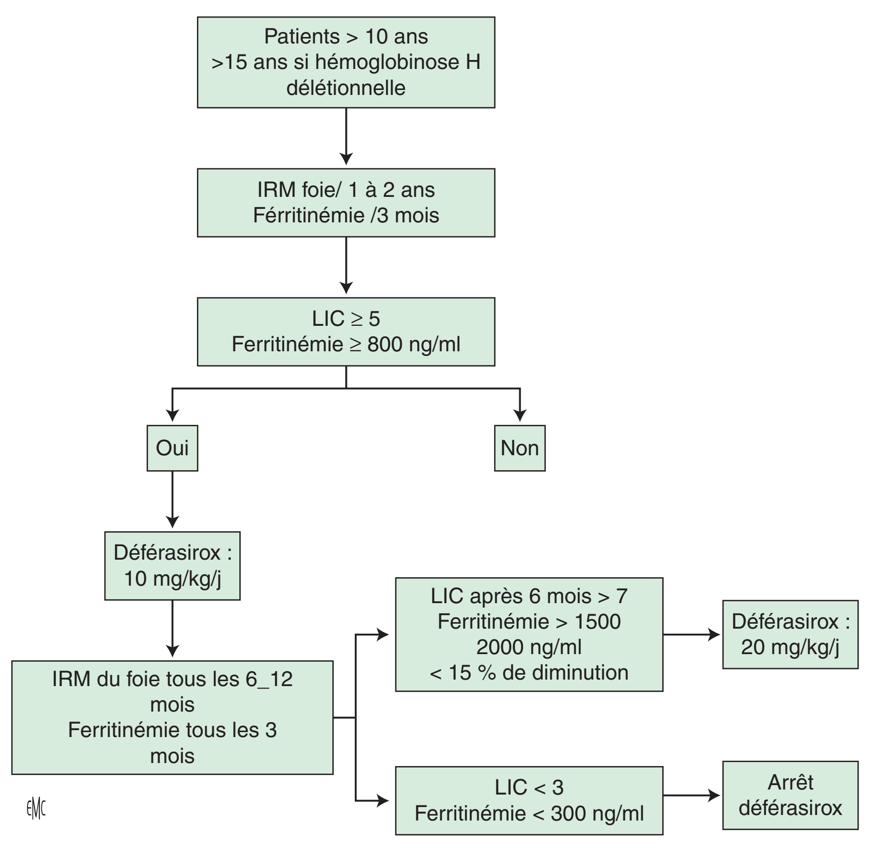


Figure 1. Évaluation et traitement de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques non transfusodépendants (d'après [52]). LIC : *liver iron concentration* (teneur hépatique en fer), en mg/g de foie sec ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

le risque de complications thromboemboliques [52]. Une splénectomie n'est donc recommandée qu'en cas d'hypersplénisme, ou de splénomégalie majeure avec risque de rupture splénique.

Enfin, une surcharge en fer peut se constituer à l'âge adulte, même en l'absence de transfusions sanguines régulières. L'algorithme de surveillance de la surcharge en fer est indiqué sur la Figure 1.

La délétion de quatre gènes α (- -/- -) est surtout rencontrée en Asie du Sud-Est, où prévaut la mutation sud-est asiatique (– SEA), qui ampute la totalité des gènes α. Elle peut aussi être secondaire à d'autres grandes délétions, présentes en Méditerranée [58]. Elle est inconnue en Afrique. Les fœtus α^0-thalassémiques homozygotes survivent au-delà du 5e mois de grossesse grâce à la présence en petites quantités d'hémoglobines embryonnaires, mais décèdent le plus souvent avant le terme de la grossesse ou juste après la naissance dans un tableau d'anasarque fœtoplacentaire (*Bart's hydrops foetalis*). Ce tableau peut rendre compte de 25 % des décès périnatals dans certaines régions d'Asie du Sud-Est [59]. Des observations comportant des survies prolongées ont été rapportées après diagnostic prénatal, lorsque les enfants atteints ont pu bénéficier de transfusions in utero, avant le développement d'une souffrance neurologique [58]. En pratique quotidienne, cette affection grave pose surtout le problème de sa prévention, qui repose sur la détection en routine des sujets hétérozygotes pour des mutations impliquant la totalité du génome α, et sur le recours au diagnostic prénatal pour les couples à risque [58].

■ Syndromes bêtathalassémiques

Épidémiologie

On a recensé plus de 200 mutations, de distribution géographique déterminée, à l'origine de syndromes β-thalassémiques (les délétions sont plus rares). Initialement décrite dans les populations du Bassin méditerranéen, la β-thalassémie est aussi très répandue dans tout le Moyen-Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique de l'Ouest et les Antilles. La β-thalassémie est rare dans les populations originaires du nord de l'Europe.

> **Point fort**
>
> Les α-thalassémies sont surtout fréquentes en Asie. On les évoque devant une microcytose non expliquée par une carence en fer ni une β-thalassémie, avec ou sans anémie. Quand un ou deux gènes α sont absents, l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale et le diagnostic ne peut être affirmé que dans un laboratoire spécialisé, par biologie moléculaire. Ces tableaux n'ont généralement pas de conséquences cliniques. Quand trois gènes α sont absents, l'électrophorèse de l'hémoglobine montre de l'hémoglobine H et il existe une anémie de gravité variable.

Manifestations cliniques et biologiques

Bêtathalassémie hétérozygote

Les sujets atteints d'une β-thalassémie hétérozygote sont bien portants. Ils n'ont pas de signes cliniques d'anémie ; exceptionnellement, une splénomégalie discrète est constatée. Biologiquement, le taux d'hémoglobine est normal ou peu diminué (10 à 13 g/dl), la réticulocytose est normale ou peu élevée, le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poïkilocytose. Les signes biologiques sont : l'augmentation du nombre des globules rouges sans augmentation de la masse globulaire (pseudopolyglobulie), la microcytose et l'hypochromie, l'élévation de l'HbA_2 (> 3,3 %) sur l'électrophorèse. L'HbF est normale ou discrètement augmentée. Les mesures d'HbA_2 requièrent une analyse par chromatographie liquide de haute performance (CLHP). Il est classique de considérer que l'élévation de l'HbA_2 peut être masquée par une carence en fer profonde et qu'une électrophorèse de l'hémoglobine n'est interprétable que si les stocks martiaux sont normaux.

Aucune précaution ou traitement particulier n'est à envisager chez les sujets porteurs d'un trait thalassémique. La seule

démarche utile est l'enquête familiale, afin d'identifier les couples dont les deux membres seraient porteurs d'une β-thalassémie hétérozygote et de leur proposer un conseil génétique.

Rarement, une anémie peut être constatée chez certains sujets qui associent une β-thalassémie hétérozygote à une triplication des gènes α, ou à une sphérocytose héréditaire. Exceptionnellement, chez certaines femmes, l'anémie s'aggrave au cours de la grossesse.

> **Point fort**
>
> Le diagnostic d'une β-thalassémie hétérozygote est posé devant une élévation du taux d'HbA_2 à l'électrophorèse de l'hémoglobine. Celle-ci doit être demandée en cas de microcytose sans carence en fer. Elle n'a aucune conséquence clinique mais engage à effectuer une électrophorèse de l'hémoglobine chez le conjoint en vue d'un conseil génétique.

Bêtathalassémie homozygote

On classe les β-thalassémies homozygotes selon que la synthèse des chaînes β est supprimée (forme β^0) ou seulement diminuée (β^+).

C'est la profondeur de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels qui permettent de classer les thalassémies en formes majeures (maladie de Cooley) ou intermédiaires. Cette distinction ne peut être faite qu'après quelques mois de vie, lorsque la synthèse de l'HbF ne peut plus masquer l'anomalie de synthèse de l'HbA.

Thalassémie majeure (maladie de Cooley)

Signes cliniques en l'absence de traitement. Les signes cliniques apparaissent chez le nourrisson. La pâleur est constante, associée rarement à un ictère conjonctival. L'asthénie dépend du degré de l'anémie.

Une hépato-spléno-mégalie s'installe progressivement dans les premiers mois de la vie ; elle peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen. L'hypertrophie splénique s'accentue avec le temps, du fait de l'érythropoïèse inefficace, de l'érythrophagocytose et parfois, chez les patients plus âgés, d'une hypertension portale. La volumineuse splénomégalie a plusieurs conséquences néfastes : une gêne abdominale, une inflation plasmatique et une destruction exagérée des hématies aggravant l'anémie. L'hypersplénisme peut être responsable d'une leucopénie et d'une thrombopénie.

Les anomalies morphologiques dépendent du degré de l'anémie, puisqu'elles sont la conséquence de l'inflation érythroïde. L'hyperplasie des os plats de la face confère aux enfants un aspect asiatique : les os malaires sont élargis, la base du nez est aplatie, il existe un hypertélorisme, une protrusion du maxillaire supérieur. Le crâne peut prendre un aspect en « tour », avec des bosses dans les régions frontales et occipitales. Des anomalies de l'implantation dentaire sont fréquentes, entraînant des troubles de l'articulé dentaire. Le retentissement psychologique de ces déformations peut être important. Les fractures pathologiques ne sont pas exceptionnelles, mais toutefois moins fréquentes que ne le laisserait prévoir l'importance de l'ostéopénie. Des arthralgies sont très fréquentes chez les adolescents et les adultes. Les articulations les plus touchées sont les chevilles, puis les genoux et les hanches. Chez l'adulte, l'ostéoporose est responsable de douleurs osseuses atteignant électivement le rachis [60, 61].

Signes radiologiques. Les espaces médullaires sont élargis et les corticales amincies. L'ostéoporose est généralisée, de degré variable. Les travées osseuses restantes paraissent épaissies, la spongieuse prend un aspect réticulé assez caractéristique sur l'ensemble des os des mains et des pieds. L'épaississement de la diploé débute sur l'os frontal, puis s'étend aux autres os de la voûte du crâne, tout en respectant l'écaille occipitale inférieure, pauvre en moelle. Des réactions d'ossification perpendiculaires à la base interne réalisent l'aspect en « poil de brosse ». Les extrémités costales sont élargies. Les os longs peuvent avoir un aspect massif et mal modelé : les bras sont raccourcis avec diminution de l'abduction. Les corps vertébraux sont élargis. Une bradymétacarpie et une bradyphalangie sont possibles. La déminéralisation osseuse peut être responsable de scoliose, de cyphose, voire de compression médullaire [60, 61].

Signes hématologiques. L'hémogramme révèle une anémie profonde, inférieure à 7 g/dl, microcytaire (volume globulaire moyen [VGM] entre 60 et 65 fl), hypochrome (teneur moyenne en hémoglobine inférieure à 26 pg). La réticulocytose est voisine de 100 giga/l, moins élevée que ne le voudrait le degré de l'anémie. L'examen du frottis sanguin montre aussi une anisocytose, une poïkilocytose, des ponctuations basophiles fréquentes, une érythroblastose majeure. L'examen de la moelle n'est pas nécessaire au diagnostic, il montrerait la forte érythroblastose avec des érythroblastes d'aspect dysmorphique du fait du défaut d'hémoglobinisation (érythroblastes polychromatophiles II). Les macrophages médullaires sont surchargés en fer.

L'étude de l'hémoglobine permet le diagnostic ; le pourcentage d'HbF est constamment très augmenté pour l'âge (50 à 98 %) ; il persiste (β^+) de l'HbA (5 à 45 %) ou non (β^0) ; le pourcentage d'HbA_2 est souvent bas dans les formes β^0, et élevé dans les formes β^+. On conseille de déterminer systématiquement, dès le diagnostic fait, les mutations en cause, car elles donnent une orientation pronostique. On complète par l'étude du génome α (puisque la gravité de la maladie résulte du déséquilibre entre le ratio des chaînes α et celles non α. De ce fait, la coexistence d'une α-thalassémie améliore le pronostic d'une β-thalassémie), et on étudie aussi le polymorphisme Xmn 1, qui module la capacité de répondre à l'hydroxycarbamide (cf. infra).

La bilirubine non conjuguée est augmentée du fait de l'hémolyse chronique. Le contenu en fer de l'organisme est toujours augmenté et le bilan de fer positif, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse.

Enfin, le typage *human leukocyte antigen* (HLA) intrafamilial est aussi recommandé dès l'annonce du diagnostic, du fait de la sévérité habituelle de la maladie, qui indique une greffe de moelle HLA-identique quand il existe un donneur intrafamilial.

Évolution en l'absence de traitement. L'anémie sévère se complique d'insuffisance cardiaque ; l'hépato-spléno-mégalie se majore, un retard de croissance s'installe ; le décès survient avant l'adolescence [62].

Traitement. Les transfusions mensuelles et la chélation du fer ont transformé le pronostic de la β-thalassémie majeure. Une revue générale italienne a montré en 2004 que 68 % des patients nés après 1970 avaient dépassé l'âge de 35 ans [62]. Depuis la première greffe de moelle intrafamiliale en 1981, les enfants disposant d'un donneur intrafamilial HLA-compatible peuvent être guéris ; pour les patients plus âgés, le pronostic de la greffe est moins bon et le traitement conventionnel par transfusion-chélation généralement préférable.

Transfusion sanguine. Chez l'enfant, le diagnostic de thalassémie majeure impose la surveillance régulière de l'état clinique et du taux d'hémoglobine. Quand celui-ci atteint des valeurs incompatibles avec une activité normale, les transfusions deviennent nécessaires, ce qui définit le caractère majeur de la thalassémie. La grande majorité des patients souffrant de thalassémie majeure doivent être transfusés dès la première année de vie. Dans certaines formes plus modérées, la première transfusion est parfois différée de quelques années [63]. Une fois le diagnostic de thalassémie posé, une surveillance des numérations-formules sanguines (NFS) est instaurée (tous les mois à tous les 3 mois en fonction du taux d'hémoglobine). L'observation à plus de deux reprises d'un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl conduit à commencer les transfusions mensuelles. L'observation de la réponse clinique et hématologique aux premières transfusions permet de déterminer l'importance des besoins transfusionnels [64]. L'adéquation des apports aux besoins doit être régulièrement réévaluée. On estime que le maintien en permanence d'un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dl avant 15 ans, 8 à 9 g/dl après cet âge, permet la poursuite des activités scolaires, ludiques ou professionnelles

normales et empêche l'apparition de l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques. Ce seuil est respecté en général grâce à l'apport de 15 ml/kg de concentrés érythrocytaires toutes les 3 semaines, ou de 20 ml/kg toutes les 4 semaines. Les risques immunologiques, infectieux et métaboliques (surcharge en fer) ont conduit à ne pas rechercher de valeur plus élevée pour les taux d'hémoglobine, contrairement à ce qu'avaient proposé naguère les partisans de stratégies « supertransfusionnelles ».

Le produit transfusé en routine est un concentré érythrocytaire phénotypé Rh-Kell. En France, la déleucocytation des produits sanguins est systématique.

Les taux d'hémoglobine pré- et post-transfusionnels doivent être confrontés aux quantités transfusées. La consommation mensuelle et annuelle doit être calculée. Une consommation annuelle de concentrés érythrocytaires de l'ordre de 150–200 ml/kg maintient normalement le taux d'hémoglobine moyen au voisinage de 12 g/l. Au-delà, il faut rechercher la cause de l'inefficacité transfusionnelle. Elle est liée le plus souvent à un hypersplénisme, qui conduit habituellement à pratiquer une splénectomie. L'apparition d'un autoanticorps antiérythrocytaire est possible et peut aussi se traduire par une majoration des besoins transfusionnels. L'allo-immunisation antiérythrocytaire est une complication relativement rare depuis l'utilisation systématique de produits phénotypés en Rh-Kell, puisque la majorité des anticorps rencontrés autrefois apparaissait dans ces systèmes.

Traitement de la surcharge en fer. Un concentré érythrocytaire de 280 ml apporte environ 200 mg de fer. L'organisme ne dispose pas de moyens naturels d'évacuation de ce fer, qui se dépose d'abord dans le foie et la rate, puis dans les glandes endocrines et le cœur. En l'absence de chélation du fer, les patients risquent donc de développer un hypogonadisme, un diabète sucré, une hypothyroïdie et hypoparathyroïdie, une infertilité, des troubles de la croissance, une cirrhose hépatique, une arythmie, une insuffisance cardiaque. Les chélateurs du fer ont spectaculairement réduit la fréquence de survenue de ces complications, mais néanmoins, du fait notamment de la pénibilité de ces traitements au quotidien, la surcharge en fer est et reste désormais la première cause des complications et de la mortalité chez les patients thalassémiques dans les pays développés.

- Quantification du degré de surcharge en fer. La quantification de la surcharge en fer permet d'instaurer à temps la chélation du fer avant l'apparition de défaillances d'organe, et d'adapter régulièrement cette chélation. Parmi les différentes méthodes d'évaluation de la surcharge en fer, la mesure de la ferritine sérique est la plus simple et la plus utilisée. L'interprétation de son taux doit tenir compte de l'état hépatique (augmentation en cas de cytolyse importante) et d'un possible état inflammatoire ou infectieux. On a montré qu'une maladie cardiaque pouvait se constituer quand la ferritinémie était régulièrement supérieure à 2500 ng/ml [65]. La mesure de la ferritinémie sous-estime l'importance de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques intermédiaires [66] (cf. infra). L'étude du fer non lié à la transferrine (*non-transferrin bound iron* [NTBI]) et du fer plasmatique libre (*labile plasma iron* [LPI]), qui sont les formes toxiques du fer pour les tissus, serait très intéressante mais leur dosage est réservé à des laboratoires de recherche. La mesure du fer intrahépatique par ponction-biopsie est précise mais invasive. Ceci explique l'intérêt porté aux méthodes de quantification du fer dans le foie et le cœur par résonance magnétique. On peut maintenant évaluer en routine, dans les nombreux centres disposant d'appareils d'imagerie par résonance magnétique (IRM) 1,5 T, la quantité de fer intramyocardique par la mesure du temps de relaxation T2* [67–69]. La valeur seuil du T2* en dessous de laquelle on diagnostique une surcharge en fer myocardique est de 20 ms. Une valeur inférieure à 10 ms signe une surcharge en fer cardiaque grave. Une étude menée chez 109 patients thalassémiques italiens a montré que tous ceux qui avaient une dysfonction ventriculaire avaient un T2* myocardique inférieur à 20 ms [70]. L'IRM hépatique quantifie aussi la surcharge dans le foie, le paramètre utilisé étant le contenu en fer du foie : *liver iron content* (LIC) ou concentration en fer hépatique (CFH). Une valeur inférieure à 7 mg de fer/g de foie sec est considérée comme prédictive de l'absence de risque tissulaire. La surcharge en fer est intermédiaire pour des valeurs de LIC entre 7 et 15 mg de fer/g de foie sec. Une LIC supérieure à 16 mg de fer/g de foie sec signifie une surcharge élevée et un risque de fibrose hépatique [71]. Elle est aussi prédictive d'un risque de surcharge cardiaque concomitante, mais, toutefois, les degrés de surcharge hépatique et cardiaque ne sont pas strictement corrélés entre eux, et les cinétiques de constitution de la surcharge et de l'évacuation du fer sous traitement chélateur diffèrent [72]. On conseille de surveiller l'efficacité d'un traitement chélateur par une mesure tous les mois à 3 mois de la ferritinémie, et tous les ans des IRM cœur et foie.
- Chélateurs du fer. Les traitements chélateurs sont en général commencés après dix à 20 transfusions, ou quand la ferritinémie dépasse 1000 µg/l sur deux contrôles. La déféroxamine (Desféral®) a été longtemps le seul chélateur du fer disponible. Il a été utilisé à partir de 1975 sous forme intramusculaire, à partir de 1980 sous forme d'injections sous-cutanées sur 8–10 heures (à la dose moyenne de 40 mg/kg par jour). L'histoire de la thalassémie est étroitement liée à celle de la déféroxamine et le pronostic a longtemps dépendu presque uniquement de la régularité avec laquelle les patients ont supporté de poursuivre ce traitement extrêmement contraignant. On commence à une dose plus faible chez le jeune enfant, et on augmente très progressivement. Un chélateur oral, la défériprone, est disponible depuis le début des années 1990 et commercialisé sous le nom de Ferriprox®. Il est aujourd'hui indiqué chez les patients thalassémiques majeurs en cas de contre-indication ou d'inadéquation de la déféroxamine. Il est prescrit à la dose de 75 à 100 mg/kg par jour, en trois prises. La défériprone entraîne un risque d'agranulocytose : les risques de neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 1,5$ G/l) et d'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles $< 0,5$ G/l) ont été chiffrés à respectivement 2,5 et 0,5 cas pour 100 patients-années. Ces observations ont donc conduit à recommander formellement que le traitement fasse l'objet d'une surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles. Le traitement doit être interrompu si les neutrophiles sont inférieurs à 1,5 G/l. De même, si un patient traité par la défériprone développe une infection, le traitement doit être interrompu et le taux de polynucléaires neutrophiles surveillé plus fréquemment. D'autre part, de nombreuses études plaident pour un effet cardioprotecteur de la défériprone, qui serait supérieur à celui de la déféroxamine. Une étude a comparé les modifications du T2* cardiaque chez des patients β-thalassémiques après 1 an d'administration randomisée soit de défériprone à la dose de 92 mg/kg par jour, soit de déféroxamine à la dose de 43 mg/kg par jour [73]. Le T2* et la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont augmenté significativement ($p = 0,02$ et 0,003, respectivement) dans le groupe défériprone versus le groupe déféroxamine. Une étude rétrospective a été menée chez plus de 500 patients italiens traités par défériprone ou déféroxamine. À la fin de la période d'observation de 9 ans, 52 événements cardiaques, dont dix décès, ont été observés dans le groupe déféroxamine, versus aucun événement (létal ou non) dans le groupe défériprone [74]. Enfin, de nombreuses équipes utilisent des traitements combinés (défériprone quotidien plus déféroxamine 2 à 6 nuits/semaine), avec pour hypothèse un effet *shuttle* entre ces deux molécules : la défériprone, plus petite et lipophile, entre mieux dans les cellules et la déféroxamine excrète efficacement le fer dans les urines [75]. Un autre chélateur oral a été commercialisé en 2007 en France, le déférasirox (Exjade®). Il est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer secondaire à des transfusions fréquentes (> 7 ml/kg par mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients thalassémiques majeurs de plus de 6 ans, chez les enfants thalassémiques de 2 à 5 ans pour lesquels le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté, et chez les patients thalassémiques de plus de 2 ans avec des transfusions moins fréquentes (< 7 ml/kg par mois de concentrés érythrocytaires). Il a pour avantages majeurs une administration orale quotidienne unique, l'absence de toxicité hématologique, et surtout une efficacité chélatrice comparable à celle de la déféroxamine, ceci ayant été montré par une série d'études comparatives méthodologiquement irréprochables [76]. Le

déférasirox est administré à la dose quotidienne de 20 à 30 mg/kg par jour, à adapter en fonction de l'importance et de l'évolution de la surcharge en fer et de la tolérance. La seule réserve vis-à-vis de ce chélateur oral est l'incertitude sur la tolérance rénale au long cours. Près d'un tiers des patients traités a une élévation dose-dépendante de la créatininémie, qui reste toutefois le plus souvent dans les limites de la normale. Le mécanisme de la toxicité rénale est à l'étude. L'introduction d'un traitement par déférasirox impose une surveillance hebdomadaire de la clairance de la créatinine au cours du premier mois, puis mensuelle. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) dans environ 10 % des cas et des *rashes* cutanés dans 8 % des cas, qui régressent en règle. Enfin, tous les chélateurs (déféroxamine, défériprone, déférasirox) nécessitent une surveillance annuelle des fonctions auditives et visuelles.

Splénectomie. Le développement d'un hypersplénisme est pratiquement constant dans la thalassémie majeure. Il apparaît en règle vers 6–8 ans, parfois plus tard chez des patients soumis d'emblée à des apports transfusionnels élevés. Dans la grande majorité des cas, un hypersplénisme est évoqué devant une augmentation des besoins transfusionnels d'année en année, avec parfois constatation d'une leucopénie ou d'une thrombopénie. On estime actuellement qu'une consommation annuelle supérieure à 200 ml/kg de concentrés érythrocytaires pour maintenir un taux d'hémoglobine moyen proche de 12 g/dl doit faire évoquer un hypersplénisme et conduire à une splénectomie. La vaccination antipneumococcique et la prise biquotidienne de phénoxy-méthyl-pénicilline (Oracilline®) sont nécessaires. Le risque thromboembolique est majoré chez les patients splénectomisés. De ce fait, la tendance actuelle est de limiter les indications de splénectomie aux cas d'hypersplénisme les plus sévères.

Supplémentation en acide folique. Elle est systématique (5 mg/j).

Pronostic des patients traités par transfusion et chélation.

Atteinte cardiaque. Les traitements modernes ont totalement transformé le pronostic de la β-thalassémie : 68 % des patients italiens nés après 1970 ont atteint l'âge de 35 ans [62]. Il existe trois grandes cohortes de patients qui permettent d'établir la prévalence des complications : l'une de 342 patients aux États-Unis [77], l'autre de 539 patients à Chypre [78], la dernière de 1073 patients italiens [62]. La principale cause de décès reste l'atteinte cardiaque par hémochromatose, responsable respectivement de 53 % et 67 % des décès dans les cohortes chypriote et italienne. Les lésions histologiques rapportées à l'hémosidérose sont des dépôts de fer dans les cellules myocardiques, notamment ventriculaires, et dans les voies de conduction. Des lésions de fibrose existent à un stade plus avancé. Les signes cliniques et électriques de l'atteinte cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche, épanchement péricardique, troubles du rythme et/ou de la conduction, insuffisance cardiaque congestive) sont présents à un stade tardif de la surcharge en fer. C'est dire l'intérêt de la dépister précocement par imagerie T2*, à un stade où l'intensification de la chélation peut permettre une amélioration de la fonction cardiaque. Vingt-trois pour cent des patients américains âgés de plus 25 ans nécessitent un traitement tonicardiaque. Ces chiffres reflètent l'extrême difficulté pour les patients d'appliquer correctement le traitement par déféroxamine, seul traitement disponible jusqu'à ces toutes dernières années. Les patients italiens dont le taux de ferritine était supérieur à 2500 ng/ml avaient un risque de défaillance cardiaque multiplié par 11,3 (intervalle de confiance à 95 % : 5,25–24,2).

Une surveillance régulière par IRM cardiaque et l'adaptation si nécessaire de la dose de chélateur ont nettement amélioré le pronostic de la thalassémie, avec en 2008 un taux de mortalité de 1,65 pour 1000 patients-années, alors qu'il était en 2000–2003 de 4,3 pour 1000 patients-années [79].

Une diminution du T2* myocardique en dessous de 20 ms signifie une surcharge en fer myocardique et impose un renforcement du traitement chélateur. Une atteinte cardiaque symptomatique impose une forte intensification de la chélation du fer. On choisit généralement d'associer la déféroxamine (intraveineuse à 50 mg/kg par jour) et la défériprone, avec des traitements à visée cardiologique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, digitaliques, diurétiques). Le taux d'hémoglobine est maintenu au-dessus de 10 g/dl.

Atteintes hépatique et endocrinienne. Les autres complications de la surcharge en fer sont l'atteinte hépatique (cirrhose clinique chez 6 % des malades américains âgés de plus de 25 ans, cirrhose histologiquement prouvée chez 15 % d'entre eux) et les endocrinopathies : hypothyroïdie chez 17 % des patients américains âgés de plus de 25 ans, hypoparathyroïdie, diabète et hypogonadisme hypogonadotrope chez respectivement 9 %, 21 %, 62 % d'entre eux. Aucune anomalie endocrinienne n'a été retrouvée chez les patients américains âgés de moins de 15 ans. Dans cette série, 11 grossesses sont survenues chez huit des 101 femmes âgées de plus de 18 ans. Sept bébés bien portants sont nés, il y a eu deux fausses couches spontanées et deux interruptions de grossesse. Dans la série italienne, les prévalences de l'hypothyroïdie, du diabète et de l'hypogonadisme hypogonadotrope sont respectivement de 10,8 %, 6,4 % et 54,7 %.

Ostéoporose. Une complication devenue plus fréquente avec l'allongement de l'espérance de vie est l'ostéoporose [80]. Son explication est sans doute multifactorielle : hyperplasie érythroïde, surcharge en fer, endocrinopathies, voire prédisposition génétique. On peut proposer aux adultes un traitement par des bisphosphonates [81].

Complications thromboemboliques. Les complications thromboemboliques ont une prévalence accrue chez les patients thalassémiques, particulièrement s'ils ont été splénectomisés. Un taux élevé de facteurs de coagulation et l'externalisation de la phosphatidylsérine sur la membrane du globule rouge peuvent contribuer à ce risque [82]. On conseille la prescription d'aspirine à faible dose chez les patients qui ont une hyperplaquettose marquée, notamment après splénectomie.

Infections virales post-transfusionnelles. Les patients thalassémiques sont une des populations les plus exposées au risque de contamination virale post-transfusionnelle. Un travail mené en 1990 auprès de 305 patients thalassémiques majeurs français, italiens et belges chiffrait la prévalence des anticorps antivirus de l'immunodéficience humaine (VIH) à 0,7 % (patients contaminés avant le dépistage systématique chez les donneurs), anti-*human T-cell lymphoma virus* (HTLV)-1 à 0,7 %, antivirus de l'hépatite C (VHC) à 34,1 %, anticytomégalovirus (CMV) à 69,5 %. Neuf patients étaient porteurs de l'antigène HBs [83].

Un problème majeur rencontré dans la population thalassémique adulte est l'infection par le VHC, qui associe sa toxicité hépatique propre à celle de l'hémochromatose. La détection systématique du génome de l'hépatite C dans les dons de sang a pratiquement éliminé le risque de contamination transfusionnelle (il était de l'ordre d'une contamination pour 6,5 millions de dons de sang en France au début des années 2000). L'avènement des antiviraux d'action directe a permis d'élaborer des schémas thérapeutiques très efficaces et mieux tolérés que par le passé. Les taux de négativation virale soutenue obtenus sont comparables à ceux de la population générale, mais l'utilisation de ribavirine entraîne une augmentation de 30 % à 40 % des besoins transfusionnels.

Transplantation médullaire. Du fait de la lourdeur de la maladie chez l'adulte, une greffe de moelle, même compte tenu de son risque de morbidité et de mortalité, doit légitimement être proposée aux patients qui ont un donneur HLA-compatible. L'expérience la plus importante est celle de l'équipe de Pesaro en Italie. L'étude de plus de 200 transplantations médullaires chez des enfants thalassémiques âgés de moins de 16 ans a permis à Lucarelli et al. de relever trois facteurs pronostiques : la fibrose portale, l'hépatomégalie et l'inadéquation de la chélation sont des facteurs péjoratifs significativement associés à une diminution des pourcentages de survie et de survie sans maladie. Les probabilités de survie, de survie sans maladie et de récurrence sont respectivement de 94 %, 94 %, et 0 % dans le groupe ne présentant aucun de ces facteurs de risque [84]. Ces très bons résultats ont fait discuter les indications de la transplantation médullaire chez des patients présentant des conditions initiales moins favorables. Les probabilités de survie à 5 ans sont clairement moins bonnes chez des patients âgés de moins de 17 ans associant les trois facteurs de risque, mais diffèrent selon que le conditionnement a comporté plus ou moins de 200 mg/kg de ciclosporine (57 et 74 %, respectivement). Dans cette même catégorie de patients, le pourcentage de rejet varie selon que les patients ont reçu plus ou moins de

100 transfusions de concentrés érythrocytaires (53 et 24 %, respectivement) [85]. La même équipe a réalisé des greffes de moelle allogénique chez des patients âgés de 17 à 35 ans et rapporte des pourcentages de survie, de survie sans rejet et de rejet respectivement de 66 %, 62 %, et 4 % [86]. Enfin, des greffes de moelle ont également été réalisées à partir de donneurs HLA-compatibles non familiaux. Dans une série de 68 patients thalassémiques, les pourcentages de survie et survie sans maladie ont été respectivement de 79,3 et 65,8 % [87]. Les sangs de cordon ombilical sont une autre source possible de cellules souches hématopoïétiques. Les greffes de sang de cordon peuvent être apparentées [87], avec des résultats superposables à ceux observés à partir de la moelle, ou non apparentées, avec un ou deux sangs de cordons [88]. La mortalité et le risque de maladie du greffon contre l'hôte [89] sont tels que la greffe non apparentée n'est pas recommandée en routine aujourd'hui.

Diagnostic prénatal. Il est réalisable dès 10 semaines de grossesse, à partir d'un prélèvement de villosités choriales, à condition que les deux mutations en cause aient été préalablement identifiées chez le cas index et/ou les parents. Sinon, une étude de ségrégation des marqueurs de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du gène β-globine peut être réalisée par méthode indirecte si une étude de l'ADN a pu être faite préalablement chez le patient index ou ses parents, voire ses germains, et a permis d'identifier le chromosome 11 porteur de la copie altérée du gène et celui porteur d'une copie normale [90].

Thérapie génique. Elle représente évidemment un grand espoir pour des patients atteints de formes sévères qui n'auraient pas de donneur HLA-compatible. La greffe de cellules souches hématopoïétiques corrigées par thérapie génique a le potentiel d'induire chez les patients atteints de β-thalassémie majeure la production de β-globine, de γ-globine ou de β-globine modifiée dans la lignée érythroïde et ainsi de normaliser le ratio de production des chaînes α/β et l'érythropoïèse pour aboutir à la production de globules rouges, avec pour but de réduire, voire de stopper le recours à la transfusion.

Des travaux initiaux prometteurs chez la souris [91–93] ont conduit à la mise en place d'un premier essai clinique, coordonné à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. Ce premier essai (LG001) a permis de démontrer l'intérêt de réaliser une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues $CD34^+$ corrigées après transduction d'un vecteur lentiviral inactivé, non réplicatif (HPV569), qui contient le gène de la β-globine (β^{A-T87Q}). Les premiers résultats cliniques, très prometteurs, ont apporté la preuve de la validité conceptuelle de cette approche. Un patient souffrant d'une β-thalassémie majeure de type Eβ n'a plus reçu aucune transfusion, avec un recul de plus de 5 ans après la thérapie génique. Aucune toxicité associée au produit de thérapie génique n'a été rapportée [94].

Alors que ce premier essai était en cours, un vecteur modifié contenant la même séquence β^{A-T87Q} a été mis au point (LentiGlobin BB305), permettant une plus grande efficacité de transduction et un profil de tolérance préclinique similaire. Le vecteur LentiGlobin BB305 est actuellement testé chez des patients atteints d'une β-thalassémie majeure de type Eβ ou β0/β0 dans les essais cliniques HGB-205 en France et Northstar (États-Unis, Australie, Thaïlande).

Bêtathalassémie intermédiaire

Signes cliniques et biologiques. C'est l'importance de l'anémie et des besoins transfusionnels qui amène à différencier les malades thalassémiques homozygotes majeurs et intermédiaires. Les patients atteints de thalassémie intermédiaire ont une production résiduelle d'hémoglobine de l'ordre de 6–11 g/dl ne requérant pas de transfusions mensuelles. La sévérité de l'expression clinique résulte de la conjonction d'au moins trois facteurs : la mutation β-thalassémique en cause, le nombre de gènes α, le taux de production de chaξnes γ capables de s'apparier avec les chaînes α, éléments qui seront donc tous pris en compte pour tenter de prédire la gravité clinique de l'affection [95]. Certains éléments modulateurs se situent dans le cluster β-globine, d'autres sur d'autres chromosomes (BCL-11A, KLF1, HBS1L-MYB). La prédiction de l'expression clinique à partir du génotype doit rester toutefois très prudente, et seule l'observation des besoins transfusionnels permet de distinguer une thalassémie intermédiaire d'une forme majeure. Sous l'influence combinée de ces différents paramètres, et sans doute d'autres non encore identifiés, l'expression clinique d'une thalassémie intermédiaire va de l'absence de manifestation clinique jusqu'à une dépendance transfusionnelle. Comme nous l'avons vu précédemment, on remplace de plus en plus aujourd'hui l'opposition thalassémie majeure/intermédiaire, par la classification thalassémie transfusodépendante/non transfusodépendante.

Le plus souvent, le tableau est celui d'une anémie hémolytique modérée (pâleur, hépato-spléno-mégalie), pouvant s'aggraver lors d'une infection, une érythroblastopénie, une grossesse, un hypersplénisme, une carence en folates. Des ulcères de jambe, des lithiases, des thromboses sont aussi rapportés chez des patients adultes. Comme les patients ne sont pas transfusés régulièrement, certains d'entre eux peuvent manifester les complications osseuses de l'hyperplasie médullaire. Il peut s'agir d'ostéoporose, de remodelage osseux, voire de l'apparition d'une tumeur hématopoïétique extramédullaire. Des cas de compression médullaire ont été décrits. On reconnaît maintenant la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire et des complications thromboemboliques. On recommande de dépister annuellement l'hypertension artérielle pulmonaire par échocardiographie et mesure de la vitesse de régurgitation tricuspide (vitesse de l'insuffisance tricuspidienne [VIT]). L'inflation érythroïde est aussi responsable d'une hyperabsorption intestinale du fer, si bien qu'une hémochromatose, avec ses possibles conséquences endocriniennes, est parfois décrite chez des patients n'ayant jamais été transfusés.

Traitement. Le traitement est discuté cas par cas. Les indications transfusionnelles ont été indiquées dans le Tableau 3. Une transfusion ponctuelle est nécessaire en cas d'aggravation de l'anémie chronique. Certains patients peuvent nécessiter des transfusions régulières, souvent dans ce cas tous les 3 mois, quand l'anémie chronique retentit sur le niveau d'activité, la scolarité, le développement staturopondéral, le modelage osseux. L'apparition de besoins transfusionnels peut traduire la constitution d'un hypersplénisme, qui sera traité par une splénectomie. La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire ou de complications thromboemboliques est une indication de transfusions chroniques et on discute de leur utilité pour prévenir leur survenue chez les malades TNTD. On recommande de prescrire de l'aspirine à dose anti-agrégante chez les patients splénectomisés ayant une thrombocytose supérieure à 500 G/l. Une supplémentation en acide folique est utile (5 mg/j).

On sait, grâce à l'IRM, que la ferritinémie sous-estime l'importance de la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire. La Figure 1 propose un algorithme de surveillance et de traitement de la surcharge en fer chez les patients TNTD.

En cas de tumeur hématopoïétique extramédullaire, le traitement peut associer les transfusions, la radiothérapie, la chirurgie, l'hydroxyurée, selon des stratégies encore mal codifiées [96].

Plusieurs études plaident pour l'efficacité de molécules réactivatrices de la synthèse d'HbF comme alternative à la transfusion sanguine chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire. En augmentant la synthèse des chaînes γ, l'objectif est d'améliorer le rapport entre les chaînes α et non α, puisque ce sont les chaînes α « célibataires » qui génèrent les altérations membranaires responsables de l'hémolyse et de l'induction de l'apoptose.

Les résultats observés dans les différentes études sont difficiles à interpréter car il ne s'agit pas d'études randomisées, du fait de l'extrême variabilité phénotypique et de l'absence de recommandation consensuelle de transfusion. Plusieurs familles de médicaments ont été utilisées :

- la 5-azacytidine et son dérivé, la décitabine, sont des agents hypométhylants qui augmentent la production de l'HbF en agissant sur le promoteur du gène de la γ-globine : les essais sont en cours [97] ;
- le butyrate et ses dérivés sont des inhibiteurs de la désacétylation des histones qui activeraient le promoteur des gènes γ ; les résultats sont pour l'instant décevants [98] ;
- l'hydroxyurée semble, via le recrutement de progéniteurs hématopoïétiques ayant gardé un niveau élevé de synthèse

d'HbF, réduire de façon assez concluante les besoins transfusionnels chez les patients thalassémiques intermédiaires. En outre, la plupart des patients thalassémiques traités par hydroxyurée rapportent un mieux-être, parfois associé à une augmentation de leur taux d'hémoglobine, mais pas toujours, et parfois associé à une augmentation de leur taux d'HbF, mais de façon également inconstante. Vraisemblablement, le mieux-être rapporté peut être expliqué par une réduction de la perte d'énergie liée à l'érythropoïèse inefficace [99–101]. Dans cette indication, l'hydroxyurée doit être instituée à dose faible, 10 mg/kg par jour, augmentée progressivement par paliers de 3 à 5 mg/kg par 8 semaines, sans dépasser la dose maximale de 20 mg/kg par jour. L'efficacité sera évaluée après six mois de traitement ; ce traitement peut être utile dans les pays où les possibilités d'apport transfusionnel sont réduites ;

- enfin, l'érythropoïétine recombinante humaine, qui stimule la prolifération érythroïde, diminue l'apoptose et favorise la survie des progéniteurs érythroïdes. On a montré que son taux est insuffisamment augmenté par rapport à la sévérité de l'anémie chez les patients thalassémiques. Rachmilewitz a utilisé l'érythropoïétine associée à une supplémentation martiale en 1995 chez dix malades thalassémiques intermédiaires. Sept patients ont augmenté leur taux d'hémoglobine de 1,5 à 2 g/dl par rapport à leur taux de base ; les transfusions ont été arrêtées chez deux [102].

“ *Point fort*

Le diagnostic est évoqué devant une anémie, une microcytose, un taux d'HbF entre 50 % et 98 %. C'est la sévérité de l'anémie et l'importance des besoins transfusionnels qui amènent à classer une β-thalassémie homozygote comme intermédiaire (besoins transfusionnels intermittents) ou majeure (besoins transfusionnels mensuels).
Le pronostic de la β-thalassémie homozygote a été spectaculairement amélioré par les transfusions mensuelles et la chélation du fer. Des chélateurs oraux sont maintenant disponibles.

■ Hétérozygoties composites E/bêtathalassémies

Épidémiologie

L'HbE est l'hémoglobine anormale la plus fréquemment rencontrée dans le Sud-Est asiatique. La prévalence de l'HbE est maximale aux frontières de la Thaïlande, du Laos et du Cambodge, où près de 50 % de la population est porteuse du gène de l'HbE. Du fait de la fréquence des mutations β-thalassémiques en Asie du Sud-Est, l'hétérozygotie composite E/β-thalassémie, qui est tout à fait caractéristique de cette région du monde, n'est pas rare.

Physiopathologie

La mutation E est de type thalassémique et réduit la quantité de chaînes β^E synthétisées, qui sont elles-mêmes instables, en particulier lorsqu'elles sont oxydées. Les études de la physiopathologie des E/β-thalassémies ont montré qu'elle associe une hémolyse plus ou moins profonde et une érythropoïèse inefficace sur le même modèle que les β-thalassémies, par l'excès de chaînes α entraînant l'apoptose des érythroblastes au stade de différenciation terminale [7]. Les patients E/β-thalassémiques ont donc deux allèles thalassémiques, mais la sévérité de l'anémie est très variable, sans que la cause physiopathologique de cette variation ne soit clairement établie. Comme pour les β-thalassémies, on décrit les E/β^+ thalassémies et les E/β^0-thalassémies. L'association à une α-thalassémie, l'activité des gènes γ sont autant d'autres facteurs contribuant à la diversité de l'expression clinique et biologique.

Manifestations cliniques et biologiques

Les signes cliniques sont très variables, allant d'un tableau de thalassémie intermédiaire à celui d'une thalassémie majeure. La plupart des patients E/β-thalassémiques appartiennent à la catégorie des non-transfusodépendants. Ils présentent donc à des degrés variables une anémie, un ictère, une hépato-splénomégalie, des modifications osseuses, un retard du développement pubertaire. Une série de 802 malades à l'état basal montre des taux d'hémoglobine de 2,6 à 13,3 g/dl, en moyenne 7,7 g/dl [103]. L'hyperabsorption intestinale du fer peut entraîner une hémochromatose chez des patients non transfusés.

Traitement

Il est fonction de la production d'hémoglobine. Les indications transfusionnelles ont été présentées dans le Tableau 3, et le dépistage et le traitement de la surcharge en fer sur la Figure 1. Une supplémentation en acide folique est utile (5 mg/j). Une amélioration de l'érythropoïèse et une augmentation du taux d'HbF ont été rapportées sous hydroxyurée dans une série de 13 patients [103].

■ Bêtathalassémies intermédiaires de transmission dominante

Les β-thalassémies de transmission autosomique dominante sont rares. Elles sont responsables, chez des sujets hétérozygotes, d'un tableau clinique de thalassémie intermédiaire. Elles résultent de mutations de structure qui produisent des molécules de globine de type hyperinstable, dont la demi-vie est de quelques minutes à quelques heures. Les anomalies moléculaires sous-jacentes sont très diverses et ne sont pas développées ici. Il peut s'agir de délétions, de petites insertions ou de mutations ponctuelles. Certaines d'entre elles entraînent un décalage du cadre de lecture.

La physiopathologie de ces affections associe la présence d'une chaîne de globine instable, qui précipite dans les précurseurs érythroblastiques, et un excès de chaînes α libres toxiques.

Le diagnostic repose sur le séquençage du gène β. Il doit être évoqué en particulier s'il existe un phénotype de thalassémie intermédiaire chez un patient n'appartenant pas aux populations d'endémie.

Déclaration d'intérêts : M. de Montalembert : membre du speakers bureau de Novartis. J.-A. Ribeil déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010;**12**:61–76.
[2] Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012;**379**:373–83.
[3] Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. *Blood Rev* 2012;**26**(Suppl. 1):S16–9.
[4] Weiss MJ, Dos Santos CO. Chaperoning erythropoiesis. *Blood* 2009;**113**:2136–44.
[5] Mathias LA, Fisher TC, Zeng L, Meiselman HJ, Weinberg KI, Hiti AL, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia major is due to apoptosis at the polychromatophilic normoblast stage. *Exp Hematol* 2000;**28**:1343–53.
[6] Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, Buffi O, Tonucci P, Persini B, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with beta-thalassemia major. *Blood* 2000;**96**:3624–9.

[7] Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Moungsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood* 2000;**96**:2606–12.
[8] Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2001;**2**:245–55.
[9] Khandros E, Weiss MJ. Protein quality control during erythropoiesis and hemoglobin synthesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;**24**:1071–88.
[10] Kong Y, Zhou S, Kihm AJ, Katein AM, Yu X, Gell DA, et al. Loss of alpha-hemoglobin-stabilizing protein impairs erythropoiesis and exacerbates beta-thalassemia. *J Clin Invest* 2004;**114**: 1457–66.
[11] Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999;**341**:99–109.
[12] Tanno T, Noel P, Miller JL. Growth differentiation factor 15 in erythroid health and disease. *Curr Opin Hematol* 2010;**17**:184–90.
[13] Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh SJ, Byrnes C, Bhupatiraju A, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood* 2009;**114**:181–6.
[14] Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;**2**: 819–21.
[15] Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P, Wasi P, Fucharoen S, Charoenlarp P, et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988;**71**:1124–9.
[16] Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, von Bonsdorff L, Breuer W, Hall CB, et al. Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice. *Nat Med* 2010;**16**:177–82.
[17] Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. *Semin Hematol* 1990;**27**:70–82.
[18] Schrier SL, Rachmilewitz E, Mohandas N. Cellular and membrane properties of alpha- and beta-thalassemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. *Blood* 1989;**74**:2194–202.
[19] Yuan J, Kannan R, Shinar E, Rachmilewitz EA, Low PS. Isolation, characterization, and immunoprecipitation studies of immune complexes from membranes of beta-thalassemic erythrocytes. *Blood* 1992;**79**:3007–13.
[20] Aljurf M, Ma L, Angelucci E, Lucarelli G, Snyder LM, Kiefer CR, et al. Abnormal assembly of membrane proteins in erythroid progenitors of patients with beta-thalassemia major. *Blood* 1996;**87**:2049–56.
[21] Schrier SL. Pathophysiology of the thalassemias. The Albion Walter Hewlett Award presentation. *West J Med* 1997;**167**:82–9.
[22] Ellis RJ, van der Vies SM, Hemmingsen SM. The molecular chaperone concept. *Biochem Soc Symp* 1989;**55**:145–53.
[23] Kihm AJ, Kong Y, Hong W, Russell JE, Rouda S, Adachi K, et al. An abundant erythroid protein that stabilizes free α-haemoglobin. *Nature* 2002;**417**:758–63.
[24] Zhou S, Olson JS, Fabian M, Weiss MJ, Gow AJ. Biochemical fates of alpha hemoglobin bound to alpha hemoglobin-stabilizing protein AHSP. *J Biol Chem* 2006;**281**:32611–8.
[25] dos Santos CO, Dore LC, Valentine E, Shelat SG, Hardison RC, Ghosh M, et al. An iron responsive element-like stem-loop regulates alpha-hemoglobin-stabilizing protein mRNA. *J Biol Chem* 2008;**283**:26956–64.
[26] Ribeil JA, Zermati Y, Vandekerckhove J, Cathelin S, Kersual J, Dussiot M, et al. Hsp70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1. *Nature* 2007;**445**:102–5.
[27] Arlet JB, Ribeil JA, Guillem F, Negre O, Hazoume A, Marcion G, et al. HSP70 sequestration by free α-globin promotes ineffective erythropoiesis in β-thalassaemia. *Nature* 2014;**514**:242–6.
[28] Angelucci E, Bai H, Centis F, Bafti MS, Lucarelli G, Ma L, et al. Enhanced macrophagic attack on beta-thalassemia major erythroid precursors. *Haematologica* 2002;**87**:578–83.
[29] Kuypers FA, de Jong K. The role of phosphatidylserine in recognition and removal of erythrocytes. *Cell Mol Biol Noisy* 2004;**50**:147–58.
[30] Del Vecchio GC, Schettini F, Piacente L, De Santis A, Giordano P, De Mattia D. Effects of deferiprone on immune status and cytokine pattern in thalassaemia major. *Acta Haematol* 2002;**108**:144–9.
[31] Gharagozloo M, Karimi M, Amirghofran Z. Double-faced cell-mediated immunity in beta-thalassemia major: stimulated phenotype versus suppressed activity. *Ann Hematol* 2009;**88**:21–7.
[32] Lombardi G, Matera R, Minervini MN, Cascavilla N, D'Arcangelo P, Carotenuto M, et al. Serum levels of cytokines and soluble antigens in polytransfused patients with beta-thalassemia major: relationship to immune status. *Haematologica* 1994;**79**:406–12.
[33] Meliconi R, Uguccioni M, Lalli E, Nesci S, Delfini C, Paradisi O, et al. Increased serum concentrations of tumour necrosis factor in beta thalassaemia: effect of bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1992;**45**:61–5.
[34] Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Fucharoen S, Wasi P, Mawas F, Wiener E, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in beta zero-thalassaemia/HbE. *Br J Haematol* 1993;**85**:773–7.
[35] Moshtaghi-Kashanian GR, Gholamhoseinian A, Hoseinimoghadam A, Rajabalian S. Splenectomy changes the pattern of cytokine production in beta-thalassemic patients. *Cytokine* 2006;**35**:253–7.
[36] Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β-thalassemia. *Nat Med* 2014;**20**:398–407.
[37] Chen JS, Lin KH, Wang ST, Tsao CJ, Yeh TF. Blunted serum erythropoietin response to anemia in patients polytransfused for beta-thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;**20**:140–4.
[38] Tiosa D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassemia. *J Endocrinol Invest* 2001;**24**:716–23.
[39] Mazzone A, Vezzoli M, Ottini E. Masked deficit of B_{12} and folic acid in thalassemia. *Am J Hematol* 2001;**67**:274.
[40] Rigas DR, Koler RD, Cummings G, Duerst ML, Malm DR, Swisher K, et al. Decreased erythrocyte survival in hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H: the benefit of splenectomy. *Blood* 1961;**18**:1–17.
[41] Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966;**41**:815–30.
[42] Gabuzda TG, Nathan DG, Gardner FH. The metabolism of the individual c14 labeled hemoglobins in patients with H-thalassemia, with observations on radiochromate binding to the hemoglobins during red cell survival. *J Clin Invest* 1965;**44**:315–25.
[43] Gabuzda TG. Hemoglobin H and the red cell. *Blood* 1966;**27**:568–79.
[44] Malamos B, Gyftaki S, Kesse M. Radioactive iron and chromium study of erythropoiesis and destruction of red corpuscles in congenital hemolytic anemias. *Rev Med Moyen Orient* 1962;**19**:19–30.
[45] Pearson HA, McFarland W. Erythrokinetics in thalassemia. II. Studies in Lepore trait and hemoglobin H disease. *J Lab Clin Med* 1962;**59**:147–57.
[46] Fessas P, Yataghanas X. Intraerythroblastic instability of hemoglobin β4 (Hgb H). *Blood* 1968;**31**:323–31.
[47] Wickramasinghe SN, Hughes M, Fucharoen S, Wasi P. The fate of excess beta-globin chains within erythropoietic cells in alpha-thalassaemia 2 trait, alpha-thalassaemia 1 trait, haemoglobin H disease and haemoglobin Q-H disease: an electron microscope study. *Br J Haematol* 1984;**56**:473–82.
[48] Bunyaratvej A, Sahaphong S, Bhamarapravati N, Wasi P. Different patterns of intraerythrocytic inclusion body distribution in the two types of haemoglobin H disease. An ultrastructural study. *Acta Haematol* 1983;**69**:314–8.
[49] Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, et al. The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. *Blood* 1997;**89**:1762–9.
[50] Chen FE, Ooi C, Ha SY, Cheung BM, Todd D, Liang R, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000;**343**:544–50.
[51] Mouélé R, Pambou O, Feingold J, Galactéros F. Alpha-thalassemia in Bantu population from Congo-Brazzaville: its interaction with sickle cell anemia. *Hum Hered* 2000;**50**:118–25.
[52] Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. *Guidelines for the management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT)*. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2013.
[53] Bernini LF, Harteveld CL. Alpha-thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;**11**:53–90.
[54] Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* 1995;**80**:837–45.
[55] Kanavakis E, Papassotiriou I, Karagiorga M, Vrettou C, Metaxotou-Mavrommati A, Stamoulakatou A, et al. Phenotypic and molecular diversity of haemoglobin H disease: a Greek experience. *Br J Haematol* 2000;**111**:915–23.
[56] Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. *Blood Rev* 2012;**26**(Suppl. 1):S31–4.
[57] Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;**115**:1886–92.

[58] Chui DH, Waye JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 1998;**91**:2213–22.
[59] Tang W, Luo HY, Eng B, Waye JS, Chui DH. Immunocytological test to detect adult carriers of (–SEA/) deletional alpha-thalassaemia. *Lancet* 1993;**342**:1145–7.
[60] Wonke B, Hoffbrand AV, Bouloux P, Jensen C, Telfer P. New approaches to the management of hepatitis and endocrine disorders in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998;**850**:232–41.
[61] Wonke B. Bone disease in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998;**103**:897–901.
[62] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;**89**:1187–93.
[63] Prati D. Benefits and complications of regular blood transfusion in patients with beta-thalassaemia major. *Vox Sang* 2000;**79**: 129–37.
[64] de Montalembert M. Transfusion des patients atteints d'hémoglobinopathies. *Transfus Clin Biol*;**7**:553–8.
[65] Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994;**331**:574–8.
[66] Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica* 2008;**93**:1584–6.
[67] St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W. Measurement and mapping of liver iron concentrations using magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2005;**1054**:379–85.
[68] Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol* 2006;**77**:145–9.
[69] Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ, Thalassemia International Federation Heart T2* Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica* 2006;**91**:1388–91.
[70] Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;**22**: 2171–9.
[71] Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002;**100**:17–21.
[72] Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood* 2008;**112**:2973–8.
[73] Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;**107**:3738–44.
[74] Borgna-Pignatti C, Cappellini M, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni L, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine - or deferiprone - treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;**107**:3733–7.
[75] Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 2000;**103**: 361–4.
[76] Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;**107**: 3455–62.
[77] Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, and Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004;**104**:34–9.
[78] Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica* 2006;**91**:1187–92.
[79] Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;**10**:2008.
[80] Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998;**103**:911–5.
[81] Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, Kiamouris C, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2006;**91**:1193–202.
[82] Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;**99**:36–43.
[83] de Montalembert M, Costagliola DG, Lefrère JJ, Cornu G, Lombardo T, Cosentino S, et al. Prevalence of markers for human immunodeficiency virus types 1 and 2, human T-lymphotropic virus type I, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus in multiply transfused thalassemia patients. The French Study Group On Thalassaemia. *Transfusion* 1992;**32**:509–12.
[84] Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990;**322**:417–21.
[85] Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood* 1996;**87**:2082–8.
[86] Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in adult thalassemic patients. *Blood* 1999;**93**:1164–7.
[87] La Nasa G, Argiolu F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci* 2005;**1054**:186–95.
[88] Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;**101**: 2137–43.
[89] Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chen SH, Sun CF, Chow R. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood utilizing double-unit grafts for five teenagers with transfusion-dependent thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2007;**40**:307–11.
[90] Ghanem N, Girodon E, Vidaud M, Martin J, Fanen P, Plassa F, et al. A comprehensive scanning method for rapid detection of beta-globin gene mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* 1992;**1**: 229–39.
[91] Sadelain M. Recent advances in globin gene transfer for the treatment of beta-thalassemia and sickle cell anemia. *Curr Opin Hematol* 2006;**13**:142–8.
[92] Rivella S, May C, Chadburn A, Rivière I, Sadelain M. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood* 2003;**101**:2932–9.
[93] Imren S, Payen E, Westerman KA, Pawliuk R, Fabry ME, Eaves CJ, et al. Permanent and panerythroid correction of murine beta thalassemia by multiple lentiviral integration in hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:14380–5.
[94] Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β-thalassaemia. *Nature* 2010;**467**:318–22.
[95] Ho PJ, Hall GW, Luo LY, Weatherall DJ, Thein SL. Beta-thalassaemia intermedia: is it possible consistently to predict phenotype from genotype? *Br J Haematol* 1998;**100**:70–8.
[96] Saxon BR, Rees D, Olivieri NF. Regression of extramedullary haematopoiesis and augmentation of fetal haemoglobin concentration during hydroxyurea therapy in beta thalassaemia. *Br J Haematol* 1998;**101**:416–9.
[97] Fathallah H, Sutton M, Atweh GF. Pharmacological induction of fetal hemoglobin: why haven't we been more successful in thalassemia? *Ann N Y Acad Sci* 2005;**1054**:228–37.
[98] Sher GD, Ginder GD, Little J, Yang S, Dover GJ, Olivieri NF. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1995;**332**:1606–10.
[99] Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;**27**:380–5.
[100] Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P, Choudhry DR, Mahapatra M, Tyagi S, et al. Hydroxyurea in thalassemia intermedia–a promising therapy. *Ann Hematol* 2005;**84**:441–6.
[101] Bradai M, Pissard S, Abad MT, Dechartres A, Ribeil JA, Landais P, et al. Decreased transfusion needs associated with hydroxyurea therapy in Algerian patients with thalassemia major or intermedia. *Transfusion* 2007;**47**:1830–6.
[102] Rachmilewitz EA, Aker M, Perry D, Dover G. Sustained increase in haemoglobin and RBC following long-term administration of recombinant human erythropoietin to patients with homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1995;**90**:341–5.

[103] Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, Chowthaworn J, Siriboon W, Muangsup W, et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood* 1996;**87**:887–92.

Pour en savoir plus

Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;**353**:1135–46.

Vichinsky E. Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Curr Med Res Opin* 2016;**32**:191–204.

Viprakasit V, Tyan P, Rodmai S, Taher AT. Identification and key management of non-transfusion-dependent thalassaemia patients: not a rare but potentially under-recognised condition. *Orphanet J Rare Dis* 2014;**9**:131.

de Dreuzy E, Bhukhai K, Leboulch P, Payen E. Current and future alternative therapies for beta-thalassemia major. *Biomed J* 2016;**39**:24–38.

Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. *Curr Opin Hematol* 2000;**9**:123–6.

www.has-sante.fr/ald-n-10-syndromes-thalassémiques-majeurs-et-intermédaires.

Base de données des mutations des gènes de la globine contenant de nombreux liens vers d'autres sites d'intérêt : www.globin.cse.psu.edu.

M. de Montalembert (mariane.demontal@nck.aphp.fr).
Service de pédiatrie générale, Centre de référence : « Maladies constitutionnelles du globule rouge et de l'érythropoïèse », Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
Labex-GR-EX, Paris, France.

J.-A. Ribeil.
Biotherapy Department, Necker Children's Hospital, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France.
Biotherapy Clinical Investigation Center, Groupe hospitalier universitaire Ouest, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Inserm, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : de Montalembert M, Ribeil JA. Syndromes thalassémiques. EMC - Hématologie 2017;12(1):1-13 [Article 13-006-D-12].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici